



Universidade Estadual do Ceará

Vânia Feijó Cordeiro

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A CISTATINA C E A
CREATININA COMO MARCADORES DA TAXA DE
FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM CRIANÇAS PORTADORAS
DE NEFROPATIAS**

**FORTALEZA – Ceará
2007**

Vânia Feijó Cordeiro

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A CISTATINA C E A CREATININA COMO
MARCADORES DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM CRIANÇAS
PORTADORAS DE NEFROPATIAS**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Saúde da Criança e do Adolescente do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Mestra.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Diana Célia Sousa Nunes Pinheiro.

Fortaleza – Ceará
2007

Universidade Estadual do Ceará

Curso de Mestrado Profissional em Saúde da Criança e do Adolescente

Titulo do Trabalho: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A CISTATINA C E A CREATININA COMO MARCADORES DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM CRIANÇAS PORTADORAS DE NEFROPATIAS.

Autora: Vânia Feijó Cordeiro.

Defesa em: 03 / 04 / 2007

Conceito obtido: Satisfatório com louvor
Nota obtida: 10,0

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Diana Célia Sousa Nunes Pinheiro
Universidade Estadual do Ceará
Orientadora

Prof.^a Dr.^a Elizabeth de Francesco Daher
(Membro Efetivo)

Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima
(Membro Efetivo)

COM AMOR E CARINHO DEDICO ESTE TRABALHO

Aos meus pais, Antônio Wilson (*in memoriam*) e Maria de Lourdes, pelo dom da vida, a quem devo minha formação intelectual, meus valores morais e éticos.

Ao meu marido, Walber,
mais uma vez, cúmplices, neste como
em tantos outros momentos...

Desta, como de outras vezes,
sem ter você por perto teria sido
bem mais difícil, impossível...

Aos nossos filhos Vinicius e Elicius: com vocês dois, carinhosamente divido esta vitória.

A todas as crianças que participaram deste estudo, aos que sucumbiram e aos que sobreviveram, que Deus os abençoe.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me guiou e a Nossa Senhora das Graças, que me deu força para superar todas as dificuldades encontradas nesta longa caminhada e, principalmente, pelas oportunidades e talentos que me foram dados.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, me apoiaram e contribuíram para a realização deste trabalho, especialmente:

à Prof.^a Dr.^a Diana Célia Sousa N. Pinheiro, pela orientação deste trabalho, pela confiança e liberdade com que me conduziu durante o desenvolvimento da dissertação;

às Prof.^{as} Dr.^{as} Maria Ceci do Vale Martins e Maria Salete Bessa Jorge, minha gratidão pelas suas orientações para o primeiro desenho deste estudo;

ao Prof. Dr. José Wellington de Oliveira, pela paciência e disposição para ouvir-me, até fazê-lo acreditar nesta pesquisa. Sua competência e talento muito engrandeceram minhas análises estatísticas;

à Prof.^a Dr.^a Elizabeth de Francesco Daher, da disciplina Nefrologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pelo apoio na análise dos dados e elaboração desta dissertação, bem como no preparo do manuscrito com os resultados da pesquisa para publicação em revistas científicas e envio de resumos para exibição em congressos;

ao Dr. Geraldo Bezerra da Silva Júnior, médico residente de Clínica Médica do Hospital Geral César Cals, pelo apoio na análise dos dados e elaboração desta dissertação, bem como no preparo do manuscrito com os resultados da pesquisa para publicação em revistas científicas e no envio de resumos para congressos;

ao Professor Dr. Paulo César de Almeida, pela ajuda imediata e tão oportuna com os gráficos;

à Prof.^a M.S. Rosa Maria Salani Mota, do Departamento de Estatística e Matemática Aplicada, da Universidade Federal do Ceará, pelo apoio na análise estatística dos dados;

à Dr.^a Maria de Jesus Lima do Nascimento (Majé), pela valiosa contribuição com seu material de aula e realização dos testes laboratoriais;

ao Dr. Antônio Kerginaldo Fernandes Cavalcante, pelo valioso apoio na realização dos testes laboratoriais;

à Dr.^a Altani Santos Paiva, pela disponibilidade em esclarecer assuntos relacionados à Nefrologia, que possibilitou o prosseguimento deste estudo;

ao Dr. Cristiano Ferreira Junior, do Sarah Kubtschek (Fortaleza-CE), pelas trocas de artigos científicos e conhecimentos;

ao meu primo Rogério Mariz Santos, pela sua ajuda diante das dificuldades surgidas durante o trabalho sobre o SUS;

ao Dr. Roberto Santoro Meirelles, do Instituto Hermes Pardini pelo envio de artigos científicos que tanto contribuíram para enriquecer a fundamentação teórica desta pesquisa;

a amiga Dr.^a Ana Cesarina Vitoriano de Oliveira, por seu incentivo, colaboração com artigos e disponibilidade diante das dificuldades surgidas durante todo o estudo;

ao Prof. Dr. Claucus Mercatelli, pela sua presteza em atender-me com envio de artigos científicos e outras informações;

a todos os professores e à coordenadora do Mestrado Prof.^a Dr.^a Maria Veraci Oliveira Queiroz, pelos preciosos ensinamentos e dedicação que ajudaram a elaborar meu raciocínio;

aos meus colegas de Mestrado, em especial à Dr.^a Tânia Maria Sousa Araújo Santos, por seu incentivo, apoio e amizade que conquistamos juntos e pela enriquecedora convivência;

aos diretores do HIAS, Dr. João Cândido Borges e Dr. Walter Frota, pela aceitação deste trabalho e liberação das nossas atividades para freqüentar as aulas do Mestrado;

a todos os funcionários do SAME, pela disponibilidade e acesso aos prontuários; e

a todos os funcionários do laboratório do HIAS, em especial a Cristiane Cavalcante e ao Júlio Cesar Queiróz, que contribuíram de forma efetiva no andamento desta pesquisa.

“A metafísica do corpo se entremostra nas imagens.
A alma do corpo modula em cada fragmento sua música
de esferas e de essências.
Além da simples carne e simples unhas.
Em cada silêncio do corpo
Identifica-se a linha do sentido universal.
Que a forma breve e transitiva imprime.
À solene marca dos deuses e do sonho.
Em que se revela o ser,
na transparência do invólucro perfeito.”

(Carlos Drummond de Andrade)

RESUMO

Existe limitação no uso da creatinina sérica como marcador da taxa de filtração glomerular (TFG) em crianças com doença renal. Por tal razão, resolveu-se avaliar a utilidade da cistatina C como marcador da função renal nesta população. Creatinina sérica, cistatina C sérica, TFG estimada foram determinadas em 273 crianças, 254 portadoras de doença renal, com média de idade de $10,0 \pm 4,4$ anos, e em 19 crianças não- portadoras de doença renal, com média de idade de $8,5 \pm 4,2$ anos. As crianças eram portadoras de síndrome nefrótica (16,5%), glomerulonefrites (11,4%), bexiga neurogênica (11,4%), hidronefrose (9,8%), hematúria assintomática (11%), insuficiência renal crônica (5,9%) e outras desordens (11%). Os níveis de creatinina sérica e cistatina C foram determinados pelo método cinético de Jaffé modificado e imunonefelometria, respectivamente. Cistatina C, creatinina sérica e TFG foram correlacionadas com sexo, idade, peso, altura e IMC. As taxas de filtração glomerular foram estimadas pela fórmula de Schwartz e pela cistatina C. A cistatina C, creatinina sérica, TFG estimada de Schwartz e TFG estimada pela cistatina C (média \pm desvio-padrão) foi de $1,30 \pm 1,03$ mg/dL, $0,82 \pm 1,20$ mg/L, 143 ± 72 ml/min/1,73m² e 88 ± 36 ml/min/1,73m², respectivamente. Características demográficas e antropométricas não apresentaram correlação significativa com cistatina C e TFG estimada pela cistatina C, ao contrário da creatinina sérica. Ambas, cistatina C e creatinina sérica, correlacionaram-se significativamente com a TFG estimada pela fórmula de Schwartz ($r = -0,605$, $p < 0,001$ e $r = -0,486$ $p < 0,001$) e com a TFG estimada pela cistatina C ($r = -0,842$, $p < 0,001$ e $r = -0,549$). Considerando disfunção renal como $TFG < 90$ ml/min/1,73m², cerca de 40% dos pacientes apresentaram disfunção renal, sendo que a cistatina C detectou disfunção renal de 96% dos casos e a creatinina sérica em apenas 49% ($p < 0,001$). Conclui-se que a cistatina C parece ser uma promissora alternativa para substituir a creatinina sérica como um marcador da TFG em crianças com doença renal.

Palavras chaves: cistatina C, creatinina, taxa de filtração glomerular, criança, fórmula de Schwartz.

ABSTRACT

There is limitation in use of serum creatinine as marker of glomerular filtration rate (GFR) in children with renal disease. By such reason, it decided to evaluate the utility of cystatin C as marker of renal function in this population. Serum creatinine, serum cystatin C, GFR estimated were determined in 273 children, 254 porters of renal disease, with average age of $10 \pm 4,4$ years, and in 19 children not porters of renal disease, with average age of $8,5 \pm 4,2$ years. The children were porters of nephrotic syndrome (16,5%), glomerulonephritis (11,4%), neurogenic bladder (11,4%), hydronephrosis (9,8%), asymptomatic hematuria (11%), severe renal insufficiency (5,9%) and others disorders (11%). The levels of serum creatinine and cystatin C were determined by kinetic method of Jaffe modified and immunonephelometry, respectively. Cystatin C, serum creatinine and GFR were correlated with gender, age, weight, height and BMI. The glomerular filtration rates were estimated by Schwartz formula and by cystatin C. The cystatin C, serum creatinine, GFR estimated of Schwartz and GFR estimated by cystatin C (mean \pm SD) was $1,30 \pm 1,03$ mg/dl, $0,82 \pm 1,20$ mg/dl, 143 ± 72 ml/min/1,73 m and 88 ± 36 ml/min/1,73m, respectively. Demographic and anthropometric features do not presented meaningful correlation with cystatin C and GFR estimated by cystatin C, unlike serum creatinine. Both, cystatin C and serum creatinine, correlated meaningfully with GFR estimated by Schwartz formula ($r = -0,605$, $p < 0,001$ and $r = -0,486$ $p < 0,001$) and with GFR estimated by cystatin C ($r = -0,842$, $p < 0,001$ and $r = -0,549$). Deeming renal dysfunction as $GFR < 90$ ml/min/1,73 m, about 40% of patients presented renal dysfunction, being that cystatin C detected renal dysfunction of 96% of cases and serum creatinine in only 49% ($p < 0,001$). Cystatin C seems to be a promising alternative to replace serum creatinine as marker of GFR in children with renal disease.

KEY-WORDS - cystatin C, creatinine, glomerular filtration rate, children, Schwartz's formula.

SUMÁRIO

RESUMO	8
ABSTRACT	9
LISTA DE FIGURAS	12
LISTA DE TABELAS	13
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	14
1 INTRODUÇÃO	15
2 JUSTIFICATIVA	18
3 OBJETIVOS	20
3.1 Geral.....	21
3.2 Específicos.....	21
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	22
4.1 Medida da taxa de filtração glomerular (TFG).....	23
4.2 Creatinina.....	28
4.2.1 Creatinina sérica como marcador da TFG.....	32
4.3 Cistatina C.....	35
4.3.1 Método de determinação e valores normais da cistatina C.....	38
4.3.2 Cistatina C como marcador da TFG.....	39
4.3.3 Cistatina C relacionada a outras situações clínicas.....	46
5 METODOLOGIA	52
5.1 Casuística.....	53
5.2 Métodos.....	54
5.2.1 Coleta e armazenamento das amostras de soro.....	54
5.2.2 Dosagem de creatinina sérica.....	55
5.2.3 Dosagem de cistatina C.....	55
5.2.4 Análise estatística.....	56
5.3 Aspectos éticos.....	57
6 RESULTADOS	58

7 DISCUSSÃO.....	72
8 CONCLUSÕES.....	82
9 REFERÊNCIAS.....	84
APÊNDICES.....	93
Apêndice 1: Formulário de Pesquisa.....	94
Apêndice 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	95
Apêndice 3: Dados dos Pacientes Estudados.....	96
ANEXOS.....	106
Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do HIAS.....	107
Anexo 2: Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.....	108
Anexo 3: Declaração da Revisão Estilística e Gramatical.....	110

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Síntese da creatinina.....	29
Figura 2: Correlação entre a cistatina C e creatinina	70
Figura 3: Correlação entre a cistatina C e TFG estimada pela fórmula de Schwartz.....	71
Figura 4: Correlação entre a TFG estimada pela cistatina C e TFG estimada pela fórmula de Schwartz.....	71
Figura 5: Correlação entre cistatina C e TFG estimada pela fórmula da cistatina C.....	71
Figura 6: Correlação entre creatinina e TFG estimada pela fórmula de Schwartz.....	71

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1: Dados demográficos e antropométricos de 273 crianças e adolescentes incluídos num estudo para comparar a cistatina C e a creatinina como marcadores da taxa de filtração glomerular (TFG), em crianças portadoras e não-portadoras de doenças renais..... **59**
- Tabela 2: Doenças renais presentes em uma amostra de crianças e adolescentes, incluídos num estudo para comparar cistatina C e a creatinina como marcadores da taxa de filtração glomerular (TFG), em crianças portadoras e não-portadoras de doenças renais..... **60**
- Tabela 3: Distribuição da taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pela dosagem de creatinina e cistatina C, segundo sexo, idade, peso, altura e índice de massa corporal, numa amostra de crianças e adolescentes não-portadores de doenças renais..... **61**
- Tabela 4: Parâmetros da distribuição da dosagem da creatinina e da cistatina C, segundo sexo, idade, peso, altura e índice de massa corporal, numa amostra de crianças e adolescentes não-portadores de doenças renais... **62**
- Tabela 5: Distribuição da taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pela dosagem da creatinina e da cistatina C, segundo sexo, idade, peso, altura e índice de massa corporal, numa amostra de crianças e adolescentes portadores de doenças renais..... **63**
- Tabela 6: Distribuição da dosagem de creatinina e da cistatina C, segundo sexo, idade, peso, altura e índice de massa corporal, numa amostra de crianças e adolescentes portadores de doenças renais..... **65**
- Tabela 7: Taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pela creatinina e pela cistatina C, em toda a amostra, segundo doenças renais específicas.... **67**
- Tabela 8: Taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pela dosagem da creatinina e da cistatina C, em pacientes portadores de doenças renais glomerulares, tubulares, não glomerulares ou não tubulares, qualquer doença renal e em pacientes não-portadores de doenças renais..... **68**
- Tabela 9: Correlações entre TFG estimada pela cistatina C, TFG estimada pela fórmula de Schwartz, cistatina C e creatinina, de pacientes portadores de doenças renais..... **69**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac	- Anticorpo
Ag	- Antígeno
AUC	- Área abaixo da curva
AUC_s	- Áreas abaixo da curva
BTP	- Traço-β de proteína
B₂M	- β ₂ microglobulina
Cr-EDTA	- Cromo-etilenodiamino tetra-acético
CPL	- Cisplatina
CPs	- Cisteínas-protease
CSF	- Flúido cérebro-espinhal
CYC	- Ciclofosfamida
D	- Daltons
DRC	- Doença renal crônica
E	- Especificidade
EIA	- Enzimaimunoensaio
GNDAPE	- Glomerulonefrite difusa aguda pós-estreptocócica
HIAS	- Hospital Infantil Albert Sabin
H⁺	- Íon hidrogênio
IC	- Intervalo de confiança
IMC	- Índice de massa corporal
K⁺	- Íon potássio
MBG	- Membrana glomerular basal
MDRD	- Modificação da dieta na doença renal
mg/dL	- Miligrama por decilitro
mg/L	- Miligrama por litro
MTX	- Metotrexate
Na⁺	- Íon sódio
Nm	- Nanômetros
PCR	- Proteína C reativa
PETIA	- Particle-enhanced turbidimetric immunoassay
RIA	- Radioimunoensaio
RID	- Imunodifusão Radial Simples
ROC	- Receiver-operator characteristic
S	- Sensibilidade
SUS	- Sistema Único de Saúde
^{99m}Tc-DTPA	- Dietilenotriamino penta-acetato ligado ao tecnécio
TFG	- Taxa de filtração glomerular
TFG_e	- Taxa de filtração glomerular estimada
VS	- versus
β	- Beta

1

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A determinação direta da taxa de filtração glomerular (TFG) é geralmente aceita como o melhor índice para avaliar a função renal (HARMOINEN, 2001; MUSSAP *et al.*, 2002). "Clearances" de inulina e do Cr-EDTA entre outros marcadores exógenos são métodos considerados padrão-ouro para estimar a TFG. Estes métodos, porém, requerem técnicas especializadas, invasivas, sobre um período de várias horas e altos custos. Ao contrário, marcadores endógenos da filtração oferecem rápida, simples e barata estimativa da TFG no cenário clínico (HARMOINEN, 2001).

Nos últimos 40 anos, a creatinina sérica tem sido o marcador endógeno mais comumente usado para avaliar a TFG na rotina clínica. Várias questões, entretanto, estão sendo levantadas a respeito da validade da avaliação da TFG pela creatinina sérica (HAYASHI *et al.*, 2000). Em relação a sua especificidade, a creatinina sérica demonstra inadequada sensibilidade, particularmente nos estádios iniciais da disfunção renal (HARMOINEN, 2001). Em razão das interferências pré-analítica e analítica e outras limitações, a creatinina não é uma medida acurada. Equações para estimar a TFG baseada na dosagem de creatinina são introduzidas, incluindo dados antropométricos para compensar as limitações da creatinina. Estas equações podem ser calculadas pelo laboratório e fornecer uma estimativa da TFG entre 20 e 60 mL/min/1.73m² com boa acurácia, mas moderada precisão (HERGET-ROSENTHAL; BÖKENKAMP; HOFMANN, 2007).

Ultimamente a cistatina C, proteína de baixo peso molecular, filtrada livremente pelos glomérulos e quase completamente reabsorvida e catabolizada pelas células tubulares, tem sido proposta como um novo e muito sensível marcador sérico das mudanças na TFG (HARMOINEN, 2001). O baixo peso molecular da cistatina C, combinado à sua estável taxa de produção, indicam que esta proteína no sangue periférico é principalmente determinada pela TFG (YLINEN *et al.*, 1999). Além disso, sua produção não é dependente de idade, sexo ou massa muscular (KNIGHT *et al.*, 2004). Foi observado que a cistatina C é sensível para detectar leves reduções da TFG entre 60 e 90 mL/min/1.73m². Existem, entretanto, também limitações para a sua medida, entre as quais estão a disfunção da tireóide, altas doses de glicocorticóides e potencialmente a presença das doenças

cardiovasculares, que causam efeitos sobre seus níveis. Para superar estes obstáculos e melhorar a estimativa da TFG, foram propostas equações baseadas na medida da cistatina C, as quais parecem ser superiores às equações baseadas na medida da creatinina (HERGET-ROSENTHAL ; BÖKENKAMP; HOFMANN, 2007).

Vários estudos indicam que a cistatina C sérica pode ser usada como um marcador endógeno da TFG em adultos e é um promissor marcador em crianças (FILLER *et al.*, 1997; HELIN; AXENRAM; GRUBB, 1998; BÖKENKAMP *et al.*, 1998; RANDERS; ERLANDSEN,1999). Em comparação com a creatinina, há várias indicações na literatura de que o seu desempenho é melhor (DEY SARKAR; RAJESHWARI; SHIVAPRAKASH, 2005). A cistatina C é, até o presente momento, o principal marcador endógeno, sendo considerado como um potencial substituto da creatinina (STEVENS; LEVEY, 2005; CARAVACA, 2006).

Sendo assim, a importância deste estudo consiste em analisar a utilidade da cistatina C, comparada a da creatinina, como marcador da função renal em uma população de crianças/adolescentes portadoras de doenças renais na região Nordeste do Brasil.

2

JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

A sensibilidade e a especificidade da taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pela cistatina C e creatinina sérica foram avaliadas por diversos trabalhos usando um padrão-ouro adequado. Estes estudos mostraram que as estimativas derivadas da dosagem de cistatina C apresentam uma acurácia superior às derivadas da creatinina.

A estimativa da TFG pela dosagem de cistatina C, no entanto, não é usada com muita frequência. Existem poucos estudos que investigam a utilidade da cistatina C em crianças, onde ela é considerada um marcador da função renal muito promissor para este grupo de pacientes.

Neste trabalho, objetivou-se comparar a cistatina C com a creatinina sérica como marcadores da TFG, sem a utilização de um padrão-ouro, uma vez que a acurácia de ambas as técnicas já é adequadamente avaliada e bem documentada na literatura.

3

OBJETIVOS

3.1	Geral.....	21
3.2	Específicos.....	21

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Comparar a cistatina C com a creatinina sérica como marcadores da TFG em crianças/adolescentes com doenças renais atendidas no serviço de Nefrologia do Hospital Infantil Albert Sabin.

3.2 Específicos

- Mostrar a frequência das doenças renais em uma amostra de crianças e adolescentes atendidas no HIAS.
- Comparar os resultados obtidos pelas dosagens da cistatina C e da creatinina sérica, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) pela cistatina C e pela creatinina, com sexo, idade, peso, altura e o índice de massa corporal da criança.
- Investigar a presença da disfunção renal por meio da TFG baixa, estimada pela cistatina C e pela creatinina, segundo as doenças renais.
- Correlacionar a TFGe pela fórmula de Schwartz e a TFGe pela cistatina C, com a dosagem da cistatina C e da creatinina.

4

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1	Medida da taxa de filtração glomerular (TFG).....	23
4.2	Creatinina.....	28
4.2.1	Creatinina sérica como marcador da TFG.....	32
4.3	Cistatina C.....	35
4.3.1	Método de determinação e valores normais da cistatina C.....	38
4.3.2	Cistatina C como marcador da TFG.....	39
4.3.3	Cistatina C relacionada a outras situações clínicas.....	46

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Medida da taxa de filtração glomerular (TFG)

A função renal geralmente é avaliada por meio da quantificação de um marcador glomerular, que deve ser eliminado ou clareado do organismo mediante o mecanismo da filtração glomerular (MARTINS *et al.*, 2003). Vários fatores influenciam e regulam a filtração glomerular, tais como: pressão hidrostática, resistência vascular, pressão oncótica, coeficiente de ultrafiltração, auto-regulação, controle hormonal e neural (REIS; MORAES, 1997). Estes mecanismos reguladores podem estar afetados e contribuindo para a queda da filtração glomerular observada em doenças renais (SANTOS *et al.*, 2003).

Estudos mostraram que o líquido filtrado é composto por íons e substâncias cristalóides (glicose, aminoácidos etc) idênticas ao plasma, porém sem a presença de células sangüíneas (hemácias, leucócitos e plaquetas) e com quantidade mínima de proteínas e macromoléculas, constituindo-se, portanto, um ultrafiltrado do plasma (SEGURO; YU, 2003).

Os capilares glomerulares permitem a passagem de substâncias que devem ser depuradas do sangue, particularmente os produtos finais do metabolismo, como a uréia, a creatinina, o ácido úrico e os uratos. Esses são, em sua maioria, pouco reabsorvidos e, portanto, excretados em grande quantidade na urina. Íons sódio, íons cloreto e os íons bicarbonato, entretanto, são muito reabsorvidos, de modo que apenas pequena quantidade aparece na urina. As substâncias como aminoácidos e a glicose são totalmente reabsorvidas a partir dos túbulos, e, portanto, não aparecem na urina. Os capilares glomerulares, porém, não permitem a filtração de proteínas plasmáticas. O cálcio e os ácidos graxos não são livremente filtrados em virtude de sua ligação parcial às proteínas plasmáticas (GUYTON; HALL, 2002). A barreira glomerular de filtração é seletiva, impede efetivamente a filtração de proteínas plasmáticas, em razão de dois fatores: o primeiro relacionado ao tamanho das moléculas que passam pelos poros dos capilares, sendo praticamente nulas as moléculas em torno de 40 angströms. O segundo diz respeito à carga negativa da membrana de filtração, principalmente no lado epitelial, em

virtude da sua estrutura glicosialoprotéica, que impede a passagem de moléculas aniônicas e facilita a passagem de moléculas catiônicas (REIS; MORAES, 1997).

Já foi amplamente demonstrado que a membrana basal glomerular (MBG) distingue moléculas, segundo seu tamanho, forma e carga elétrica. Quanto ao tamanho, já se estabeleceu a existência de uma barreira funcional para a filtração de macromoléculas. Estas proteínas plasmáticas de maiores dimensões, como as globulinas, são praticamente excluídas da filtração glomerular normal, enquanto as proteínas menores podem ser filtradas em pequenas quantidades.

Em relação à carga elétrica, sabe-se que as moléculas de carga negativa têm menos capacidade de atravessar o glomérulo do que outras com dimensões idênticas. As moléculas de carga positiva têm depuração aumentada. Esta negatividade da MBG decorre da presença de substâncias como o ácido siálico, que é um componente das glicoproteínas existentes nas membranas basais e nos processos podais; e de glicosaminoglicanos, que formam os proteoglicanos presentes na membrana basal.

Portanto, a seletividade de carga decorre dos sítios polianiônicos glomerulares, ricos em ácido siálico, que revestem a superfície das células epiteliais e endoteliais glomerulares e aos glicosaminoglicanos, presentes na MBG. Esses pontos de carga negativa estabelecem verdadeira barreira elétrica, que diminui ou mesmo impede a passagem de moléculas relativamente grandes, como a albumina, que exibe carga negativa, repelindo-a. Como a MBG seleciona molécula de acordo com seu peso molecular e sua carga elétrica, ela tem a capacidade de produzir um ultrafiltrado glomerular com pouquíssima quantidade de proteínas plasmáticas (REIS; MORAES, 1997).

As intensidades com que diferentes substâncias são depuradas do plasma constituem um meio útil de quantificar a eficácia da excreção de várias substâncias pelos rins (GUYTON; HALL, 2002). A quantidade de plasma filtrado por minuto pode ser determinada pela depuração plasmática de alguma substância livre no plasma que não esteja ligada às proteínas plasmáticas, com diâmetro menor do que 75 angströms, sem cargas elétricas e que passe livremente pela membrana glomerular.

Tal substância deve ser totalmente filtrada pelo glomérulo, não deve ser reabsorvida nem secretada ou metabolizada pelos túbulos renais (SEGURO; YU, 2003).

Os rins realizam muitas funções vitais no corpo, duas das quais têm papel-chave, a remoção de produtos indesejáveis e a manutenção do balanço hídrico. O rim desempenha estas funções por meio da filtração glomerular e pela absorção ou secreção tubular. A medida do “clearance” da substância é considerada o método mais conveniente de avaliar a capacidade dos rins para o controle da concentração da substância no fluido extracelular. Esta função é usada rotineiramente como um meio de avaliar a função total dos rins, especificamente quando a função excretora tem uma relação com a intervenção farmacológica em geral, otimizando a drogaterapia ou evitando a toxicidade (PRICE; FINNEY, 2000).

A estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) é o teste mais amplamente usado na função renal, refletindo a massa relativa do tecido renal funcional e ainda o número de néfrons funcionantes (HARMOINEN *et al.*, 2003). Segundo Riella, Pachaly e Zunino (2003), a taxa de filtração corresponde o somatório das taxas de filtração de cada néfron. A medida da TFG é necessária, tanto para o diagnóstico da doença renal como para prescrição correta das doses de muitas drogas terapêuticas (HARMOINEN *et al.*, 2000).

Não é possível medir diretamente a TFG, sendo esta estimada por meio do “clearance” urinário de algum marcador. O “clearance” de uma substância é definido como a taxa na qual esta substância é depurada do plasma por unidade de concentração, para substâncias que são depuradas do plasma mediante excreção urinária. A fórmula-padrão para o “clearance” de uma substância é $C_x = U_x V / P_x$, onde C_x é o “clearance” do marcador “x”, U_x é a concentração urinária de “x”, V é o volume urinário/minuto e P_x é a concentração plasmática de “x”, no intervalo de tempo de coleta da urina. Quando determinada substância é livremente filtrada pelos rins, independentemente do tamanho, carga ou ligação a proteínas plasmáticas e não é secretada nem reabsorvida pelos túbulos renais, a TFG é igual ao “clearance” desta substância. A substância que preenche estes critérios é definida como o marcador ideal, podendo esta substância ser utilizada para a estimativa da função renal (STEVENS; LEVEY, 2005; ROSNER; BOLTON, 2006; VILLA *et al.*, 2005).

A depuração renal representa um método útil de quantificação da função excretora dos rins, além de avaliar a filtração glomerular por intermédio de marcadores endógenos e marcadores exógenos (RIELLA; PACHALY; ZUNINO, 2003).

Os ensaios de “clearance” ou depuração renal estimam teoricamente a quantidade de plasma (em mililitros), que é completamente clareado pelos rins por unidade de tempo (minutos). Associada ao “clearance” está a TFG, que pode ser estimada a partir da quantificação da depuração de uma substância, como o polissacarídeo inulina, removido do organismo pelos rins e não secretado nem reabsorvido nos túbulos renais (BAYNES; DOMINICZAK, 2000; MARTINS *et al.*, 2003).

Várias substâncias exógenas podem ser utilizadas para estimar a função glomerular nos ensaios de “clearance” como a inulina; marcadores radioisotópicos Cr-EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético ligado ao cromo); ^{99m}Tc -DTPA (dietilenotriamino penta-acetato ligado ao tecnécio); o ^{125}I odine-iodotalamato; e o iohexol, substâncias que embora apresentem vantagens na avaliação da função renal, não se utilizam na prática clínica, pois são técnicas invasivas, de custo elevado, laboriosas, expõem o paciente a radiações e requerem demanda de tempo, o que inviabiliza o seu uso na rotina (MUSSAP *et al.*, 2002; MARTINS *et al.*, 2003; ARIAS; POBES; BAÑOS, 2005).

A inulina é um polímero de frutose, de baixo peso molecular (5200 daltons), encontrado em alguns vegetais. É uma substância que reúne as características de um ideal marcador da TFG, pois não se liga às proteínas, distribui-se no espaço extracelular, sua taxa de produção e níveis na circulação apresentam-se estáveis, não é afetada por outras patologias, filtrada livremente pelos glomérulos, é inerte, não altera a função renal, sem reabsorção ou secreção tubular. Estas características assegurarão o alcance da acurácia da TFG (PRICE; FINNEY, 2000; DHARNIDHARKA; KWON; STEVENS, 2002; RIELLA; PACHALY; ZUNINO, 2003; STEVENS; LEVEY, 2005).

O padrão “clearance” de inulina é aceito como padrão-ouro da medida da TFG em crianças e em adultos. O método, entretanto, é invasivo e lento, requerendo

repetidas amostras de sangue e coleta cuidadosa de urina, podendo, dessa maneira, ser aplicada somente em centros especializados (MARTINI *et al.*, 2003). O método do “clearance” de inulina originalmente descrito, há mais de 60 anos, inclui a infusão endovenosa contínua de inulina por pelo menos três horas, cateterização urinária e realização da medida sob condições-padrão, incluindo ingestão de água, medida pela manhã e jejum (SMITH *et al.*, 1940). A inulina é insolúvel, difícil para análise, especialmente em diabéticos, em razão da interferência com a glicose (RANDERS *et al.*, 1998).

O marcador radioisotópico Cr-EDTA tem molécula de baixo peso molecular e pequena ligação com proteínas, sendo filtradas livremente pelos glomérulos. A realização do ensaio é feita através de administração endovenosa do produto. Estudos em seres humanos demonstraram que o “clearance” Cr-EDTA é cerca de 10% mais baixo do que o da inulina, quando ambos são medidos simultaneamente.

Outro marcador isotópico é o ¹²⁵Iodine-iotalamato, um composto utilizado como radiocontraste. Também tem baixo peso molecular e “clearance” semelhante ao da inulina (RIELLA; PACHALY; ZUNINO, 2003). O “clearance” I-iotalamato é simples, requer apenas um contador gama-padrão (BAJAJ *et al.*, 1996).

Para evitar o uso de radioisótopos, é utilizado o iohexol, um meio de contraste de baixa osmolalidade e propriedades não iônicas, portanto, de baixa toxicidade, mas que não pode ser utilizado em pacientes alérgicos ao iodo. Aparentemente é um bom método para a medida de taxas de filtração glomerular reduzidas, permitindo a determinação da função renal residual de pacientes em diálise. Para a avaliação do “clearance” pelos métodos do iohexol e I-iotalamato, é requerido o uso de cromatografia líquida de alta pressão (RIELLA; PACHALY; ZUNINO, 2003).

Entre os marcadores endógenos, estão a uréia e os mais comumente utilizados, que são a creatinina sérica, sozinha ou conjugada, com coleta de urina de 24 horas para o “clearance” de creatinina (DHARNIDHARKA; KWON; STEVENS, 2002). Embora amplamente usados, estes marcadores não preenchem os critérios

de marcador ideal nem apresentam um desempenho ótimo e seguro na avaliação da função renal (LATERZA; PRICE; SCOTT, 2002).

A uréia foi a primeira substância endógena medida no plasma para a avaliação da função renal. Trata-se de um produto do metabolismo protéico, sendo mais de 90% excretado pelos rins. A uréia é livremente filtrada e excretada pelos rins, não sendo secretada pelos túbulos renais. Entretanto, uma proporção alta (40 a 70%) é passivamente reabsorvida, o que subestima a TFG em situações de reduzida perfusão renal. A sua concentração plasmática sofre influência da dieta, função hepática e várias doenças (LATERZA; PRICE; SCOTT, 2002).

Muitos fatores limitam a acurácia destes marcadores como medida da TFG, incluindo falta de estabilidade do marcador no plano circulatório. Este é um problema comum, em virtude da coexistência de outras patologias, diferenças na massa corporal, variação na dieta e interferência analítica método-dependente. Variáveis pré-analíticas, como a perda da urina, não assegurando uma coleta completa, e hidratação inadequada do paciente, são alguns dos inconvenientes associados à medida do “clearance” (PRICE; FINNEY, 2000; DHARNIDHARKA; KWON; STEVENS, 2002; MARTINS *et al.*, 2003).

Na busca de um marcador de filtração renal mais adequado, diferentes proteínas de baixo peso molecular têm sido analisadas. Dentre essas, a cistatina C sérica foi proposta como um novo marcador endógeno da função renal dosada no soro humano; assim como um *screening*-teste, na tentativa de melhorar a detecção da redução da TFG (MARTINS *et al.*, 2003; OKAY, 2002; HERGET-ROSENTHAL *et al.*, 2004).

4.2 Creatinina

A creatina é sintetizada, nos rins, fígado e pâncreas, mediante reações enzimáticas, onde ocorre a transferência de um grupo guanidina da arginina para a glicina e adição subsequente de um grupo metil do adenosilmetionina (COOMES, 1998). A creatina é, a seguir, transportada pelo sangue a outros órgãos, como os músculos e o cérebro, onde é fosforilada a fosfocreatina. O armazenamento de

fosfato de “alta energia”, particularmente no músculo cardíaco e esquelético, ocorre pela transferência do grupo fosfato do ATP para a creatinina. A interconversão da fosfocreatina com a creatina é uma característica particular do processo metabólico da contração muscular, pois parte da creatina livre no músculo se transforma espontaneamente em creatinina, seu anidrido (WHELTON; WATSON; ROCK, 1998) (figura 1).

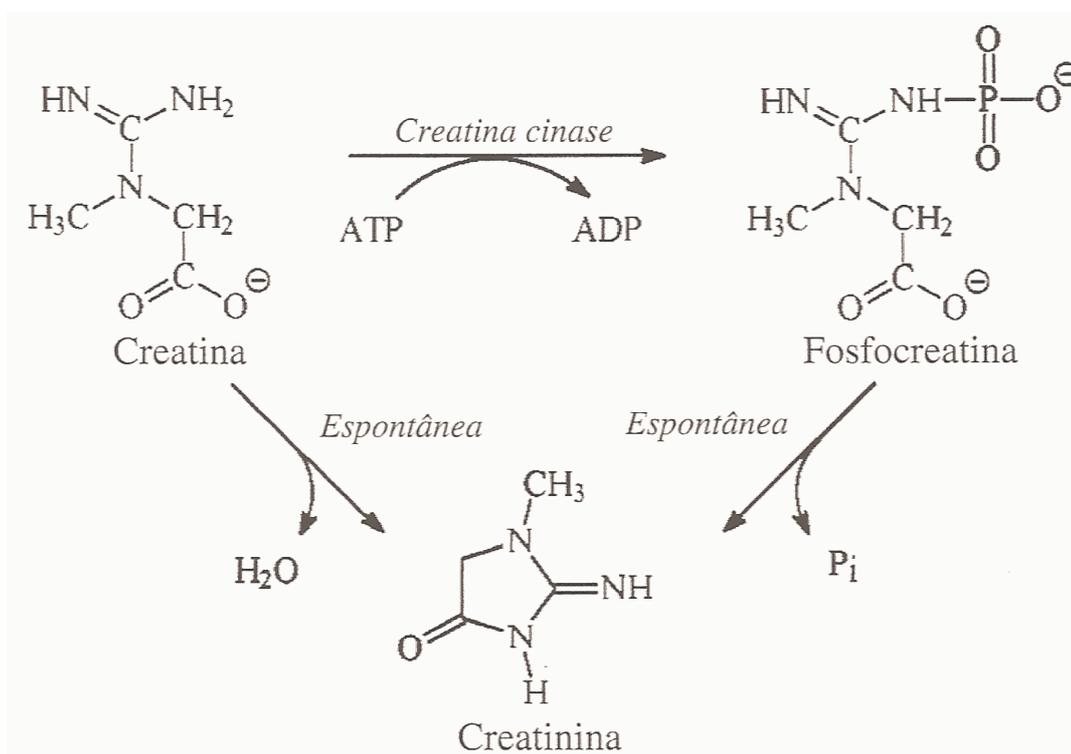


Figura1 – Síntese da creatinina – Fonte: (WHELTON; WATSON; ROCK, 1998)

A creatina constitui somente uma pequena fração do nitrogênio não protéico total do plasma e da urina. É instável em pH alcalino e ácido, sendo alvo, rapidamente, de conversão não enzimática a creatinina (WHELTON; WATSON; ROCK, 1998; HARRIS; CRABB, 1998).

A creatinina é um aminoácido, com peso molecular de 113 D (STEVENS *et al.*, 2006). Sua formação é muito constante, haja vista que cerca de 2% do total da creatina do corpo são transformados por dia (HARMOINEN, 2001). Há pouca variação na quantidade de creatinina excretada por um indivíduo durante o dia e de um dia para outro (RIELLA; PACHALY; ZUNINO, 2003).

Após sua liberação pelo músculo, a creatinina é excretada exclusivamente pelos rins. A creatinina sérica é livremente filtrada pelos glomérulos (não se liga às proteínas), não é reabsorvida pelos túbulos renais e apenas uma pequena fração é secretada (15%); a quantidade filtrada será praticamente igual à quantidade excretada (RIELLA; PACHALY; ZUNINO, 2003). Excreção de creatinina é, então, utilizada tanto como uma medida da massa muscular como da função renal (HARRIS; CRABB, 1998).

Impropriamente, a concentração de creatinina na circulação também reflete a sua produção, que é proporcional à massa muscular. Este fenômeno reduz seu valor como marcador da taxa de filtração glomerular, especialmente em crianças (YLINEN *et al.*, 1999).

A creatinina produzida não é afetada por doenças, como a sépsis e o trauma, ou desidratação, mas pode aumentar com a ingestão de proteínas (HARMOINEN, 2001).

Alguns fatores contribuem para elevar agudamente os níveis de creatinina no sangue, como, por exemplo, a ingestão de grande quantidade de carne numa refeição ou a destruição muscular extensa, como na rabdomiólise. Alguns medicamentos podem também aumentar o nível plasmático de creatinina, como: trimetropim, cimetidina, probenecid, amiloride, espironolactona, triamtereno. Estes são cátions que competem com a creatinina e inibem sua secreção tubular. Outras substâncias, por serem cromógenas, elevam em até 20% os níveis de creatinina por interferência em alguns testes de dosagem que se baseiam em colorimetria, tais como glicose, frutose, piruvato, acetoacetato (na cetoacidose diabética), ácido úrico, ácido ascórbico, cefalosporinas e fluocitosina (RIELLA; PACHALY; ZUNINO, 2003). Altos níveis de bilirrubina interferem em alguns métodos de determinação da creatinina, resultando em altos ou baixos valores de creatinina (HELIN; AXENRAM; GRUBB, 1998). A excreção da creatinina declina com a idade, sendo aumentada por infecção aguda, lesão, estresse emocional grave, exercício rigoroso e alimentação rica em creatina e creatinina (VELDEE, 1998).

Em virtude da creatinina ser de produção endógena e ser liberada nos líquidos corporais numa taxa constante, e de seus níveis plasmáticos permanecerem

dentro de limites estreitos, sua depuração pode ser determinada como um indicador da TFG. Uma pequena quantidade de creatinina, contudo, é reabsorvida pelos túbulos, e uma pequena quantidade dela que aparece na urina (7%-10%) decorre da secreção tubular. Como resultado, a depuração de creatinina é aproximadamente 7% maior do que a da inulina, quando a creatinina é dosada por um método preciso (WHELTON; WATSON; ROCK, 1998).

A verdadeira TFG, portanto, pode também ser perturbada pela variabilidade da secreção tubular da creatinina e este fator diminui consideravelmente a confiabilidade do “clearance” da creatinina (COLL *et al.*, 2000). Em adição à excreção renal, a creatinina é também clareada em uma pequena extensão através da pele e intestino (NEWMAN, 2002). A eliminação extra-renal da creatinina pode estar aumentada em baixos níveis de TFG, e este aumento é principalmente relatado pela degradação da creatinina por bactérias intestinais, a qual pode ser afetada pelo uso de antibióticos (STEVENS *et al.*, 2006).

Uma vez que a secreção tubular da creatinina interfere nos resultados do seu “clearance”, superestimando a função renal (e, além disso, o rim possui importante reserva funcional que, ativada, pode mascarar a agressão renal, até que a lesão tenha progredido de forma irreversível), é possível aumentar a precisão de tal “clearance”, bloqueando a secreção tubular da creatinina, utilizando a cimetidina, que é um antagonista do receptor de histamina H₂. A cimetidina é um cátion orgânico que, por competição, diminui a secreção tubular da creatinina (RIELLA; PACHALY; ZUNINO, 2003).

Uma das críticas à creatinina sérica como reflexo da TFG é a dependência do seu nível na circulação, com a massa muscular e, conseqüentemente, a variação do intervalo de referência com a idade. Isto se tornou uma dificuldade em crianças e em idosos. Ocorre uma aproximação entre os valores do adulto e ao nascimento (refletindo nível maternal), caindo em cerca de 40 µmol/L até 1 ano (refletindo baixa massa muscular), gradualmente crescendo, até alcançar os níveis de adulto, em torno de 18-20 anos (PRICE; FINNEY, 2000).

4.2.1 Creatinina como marcador da TFG

O método mais utilizado para dosar a creatinina consiste na reação de Jaffé, ocorrente entre a creatinina e o íon picrato, formado em meio alcalino; desenvolve-se um complexo vermelho-alaranjado; conhecida por ser inespecífica, quando aplicada à dosagem da creatinina no plasma, além de ser alvo de interferência dos cromógenos não-creatinina que fazem esta reação. Estes cromógenos provocam uma superavaliação da “verdadeira” creatinina plasmática (WHELTON; WATSON; ROCK, 1998).

Com o desenvolvimento de testes enzimáticos creatinina amidohidrolase e creatinina iminohidrolase (HARMOINEN, 2001), o problema de interferências foi reduzido, mas não eliminado. Diferenças na especificidade entre diferentes testes na medida da creatinina foram detectadas (HERGET-ROSENTHAL; BÖKENKAMP; HOFMANN, 2007).

Como o nível sérico de creatinina não é somente determinado por sua excreção renal, mas também pela sua produção no tecido muscular, dependente de idade, sexo e peso, então, quando usados níveis séricos de creatinina para este fim, é necessário ajustar para estes fatores. Várias equações foram desenvolvidas para melhorar a precisão dos níveis de creatinina como medida da TFG. As mais empregadas na população adulta são as fórmulas de Cockcroft-Gault (KNIGHT *et al.*, 2004) e a da Modificação da Dieta em Doenças Renais (MDRD) (STEVENS *et al.*, 2006), e em crianças a equação descrita por Schwartz, a primeira a ser validada nesta população (FILLER; LEPAGE, 2003), ou a de Counahan (GRUBB *et al.*, 2005).

A estimativa da TFG pela creatinina pode ser feita por meio de fórmulas, sendo a mais utilizada – como se adiantou há pouco – a desenvolvida por Cockcroft e Gault, definida como: “clearance” de creatinina = $(140 - \text{idade}) \times \text{peso} \times 0,85$ para o sexo feminino) / $(72 \times \text{creatinina sérica})$. Esta equação foi desenvolvida pela medida de creatinina de 249 homens, com ajustamento para o sexo feminino, sendo feito com base no fato de as mulheres apresentarem, teoricamente, 15% menos massa muscular do que os homens (COCKCROFT; GAULT, 1976).

Uma equação mais recente para a estimativa da TFG usando a creatinina sérica foi desenvolvida pelo estudo MDRD (*“Modification of Diet in Renal Disease”*), sendo considerada mais acurada do que a de Cockcroft-Gault. A equação é a seguinte: $TFG = 186 \times (\text{creatinina sérica})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203}$ (x 0,742 para mulheres) (x 1,210 se descendente de africanos). O problema da equação do MDRD é que esta não está validada entre diferentes grupos étnicos, em pacientes > 60 anos ou < 18 anos e entre diabéticos. Pode ainda subestimar a TFG em pacientes com insuficiência renal crônica estágio 1 e superestimar nos estádios 4 e 5 (ROSNER; BOLTON, 2006). Ambas as equações melhoram a estimativa da TFG pela creatinina, incorporando dados demográficos e variáveis clínicas (STEVENS; LEVEY, 2005).

A estimativa da TFG pela creatinina mais utilizada para crianças é procedida por intermédio da equação de Schwartz, definida como: $TFG_{e} [\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2] = K \times \text{altura (cm)} / \text{creatinina sérica (mg/dL)}$. A constante K é 0,45 para recém-nascidos, 0,55 para crianças entre dois e 12 anos e adolescentes mulheres, e 0,70 para adolescentes homens. As constantes citadas anteriormente são diferentes da publicação original da equação de Schwartz, pois foram determinadas utilizando aparelhos mais modernos, cujos resultados refletem a medida da “verdadeira creatinina”. Como outras equações usando a creatinina sérica, ela subestima a TFG em crianças com massa muscular elevada e superestima em pacientes com anorexia, doenças neuromusculares ou crônicas severas (HERGET-ROSENTHAL; BÖKENKAMP; HOFMANN, 2007).

Mesmo com estas equações, a medida da TFG torna-se difícil, pois as equações são menos precisas em níveis altos da função renal e são afetadas pela variação interlaboratorial na medida do nível da creatinina (LEVIN, 2005).

Estas fórmulas falham com a alteração da composição do corpo ou massa muscular reduzida, tais como paciente com espinha bífida, doença neuromuscular, anorexia nervosa e cirrose hepática (FILLER *et al.*, 2005).

Embora a creatinina sérica seja um marcador grosseiro, é o mais amplamente usado para predizer a TFG (taxa de filtração glomerular) (FILLER *et al.*, 2002). As vantagens para o uso da concentração sérica da creatinina são baixo

custo, fácil dosagem e o fato de ser totalmente disponível (STEVENS; LEVEY, 2005).

Suas limitações como um marcador ideal da TFG em crianças e adolescentes, no entanto, estão bem estabelecidas. A produção de creatinina depende da massa muscular, a qual aumenta com o crescimento e o desenvolvimento da puberdade, especialmente em meninos. Além disso, o erro produzido pela secreção renal tubular da creatinina e a eliminação não renal é particularmente importante para crianças, porque a creatinina sérica e a massa muscular baixas fazem parte da sua fisiologia (FILLER *et al.*, 2005). A extensão da secreção tubular varia de um indivíduo para outro, e também com a função renal, que pode introduzir grandes erros em indivíduos com a função renal prejudicada (GREY; TANGE, 1999). O grande dilema da creatinina sérica como marcador da TFG torna-se evidente em crianças com baixa estatura e baixa massa muscular, como os pacientes portadores de espinha bífida (PHAM-HUY *et al.*, 2003). No envelhecimento natural do ser humano, nas doenças renais crônicas e em pacientes que sofreram amputação ou paralisia de membros, a massa muscular também diminui, e a relação entre a concentração plasmática de creatinina e “clearance” de creatinina se altera (RIELLA; PACHALY; ZUNINO, 2003). A creatinina não é um marcador ideal porque é secretada pelas células tubulares e pode também ser eliminada pelo “clearance” extra-renal, como no caso de pacientes com falha renal avançada (UZUN *et al.*, 2005).

A primeira desvantagem é a de que a secreção tubular tem importante papel na eliminação da creatinina com declínio da TFG. A creatinina sérica, portanto, pode estar dentro do intervalo de variação normal mesmo com a TFG em torno de $60 \text{ mL/ min/1,73m}^2$, resultando no “intervalo cego da creatinina”. A segunda consiste no fato de a produção da creatinina variar consideravelmente intra e interindividualmente. Isto explica a alta variabilidade interindividual da creatinina sérica, a qual exclui uma estimativa segura da função renal por uma simples medida da creatinina sem adicionais dados do paciente (HERGET-ROSENTHAL; BÖKENKAMP; HOFMANN, 2007).

O “clearance” de creatinina reflete com melhor aproximação a filtração glomerular, por ser mais sensível do que a dosagem sérica isolada, entretanto é

freqüentemente influenciado por erros durante a coleta da urina de 24 horas, no caso de pacientes incontinentes. Bem assim, em pacientes com filtração glomerular muito baixa, com a conseqüente elevação da concentração plasmática da creatinina – situação na qual a secreção tubular da creatinina é exacerbada. Nesses casos, o “clearance” da creatinina pode superestimar a TFG (RIELLA; PACHALY; ZUNINO, 2003). As concentrações de creatinina são insensíveis para reduções de TFG de leve a moderada (FILLER *et al.*, 2002). A TFG pode ser reduzida pela metade antes da concentração de creatinina sérica se elevar significativamente, retardando o diagnóstico da doença renal progressiva (RANDERS *et al.*, 1998; HERGET-ROSENTHAL; TRABOLD; PIETRUCK, 2000). Isto decorre da relação não linear entre a concentração sérica e a capacidade de filtração glomerular (DEY SARKAR; RAJESHWARI; SHIVAPRAKASH, 2005). Embora a creatinina sérica seja o marcador mais comum da função renal, várias questões estão sendo levantadas a respeito da sua validade na avaliação da TFG (HAYASHI *et al.*, 2000). As desvantagens do seu uso como marcador da TFG reduzem significativamente a sua utilidade clínica e enfatizam a necessidade de um melhor marcador da TFG (HELIN; AXENRAM; GRUBB, 1998). Um marcador mais sensível e específico da perda do néfron se faz necessário (HAYASHI *et al.*, 2000).

4.3 Cistatina C

Cistatina C é uma proteína pertencente à superfamília das proteínas inibidoras de cisteínas proteinases, também denominadas de superfamília das cistatinas (MARTINS *et al.*, 2003).

As cisteínas-proteases (CPs) são responsáveis por muitos processos bioquímicos ocorrentes nos organismos vivos. Seu principal papel fisiológico é a degradação metabólica de peptídeos e proteínas. Nos mamíferos, estão relacionadas com o desenvolvimento e o progresso de muitas doenças que envolvem *turnover* de proteínas anormais (GRZONKA *et al.*, 2001). Estão envolvidas em uma série de processos patológicos, tais como os estados de inflamação, doenças neurológicas, invasão tumoral e formação de metástases. As proteases são fundamentais para o bom funcionamento do metabolismo celular, para a degradação do colágeno e a clivagem de proteínas precursoras (OKAY, 2002), Todas estas

proteínas têm em comum uma ação inibitória e modulatória na atividade proteolítica das proteinases, mas cada cistatina possui ação específica e ainda uma total ação proteínase inibitória de largo espectro em vários fluidos biológicos (FANOS *et al.*, 1999; UHLMANN *et al.*, 2001).

Cistatinas são inibidores competitivos e reversíveis de proteinases cisteínicas, compondo uma superfamília de proteínas evolutivamente relacionadas (REIS; MARGIS, 2001).

O gene codificado para cistatina C pertence aos chamados “trabalhos domésticos”, genes clássicos, isto é, genes conservadores, expressos em uma taxa constante em todas as células nucleadas do corpo. Em humanos, o gene da cistatina C está localizado no cromossomo 20p11.2. Ele aparece com um ativo papel na inibição da replicação viral e também inibe a liberação de cálcio causado pelo hormônio da tireóide (FANOS *et al.*, 1999).

Cistatina C é constituída de 120 – 122 resíduos de aminoácidos. Contém duas pontes de dissulfeto e é sintetizada como proproteína, contendo peptídeo, o qual sugere que a cistatina C apresenta uma atividade extracelular. Ela está presente em todos os fluidos fisiológicos, em maior quantidade no líquido seminal e líquido cefalorraquidiano e em menor concentração no líquido amniótico, lágrima, saliva, leite e plasma sanguíneo. A distribuição total e seu alto potencial inibitório sugerem que esta proteína é a maior proteína inibidora das cisteínas-proteases (GRZONKA *et al.*, 2001). Cistatina C também foi localizada no citoplasma dos neurônios, na medula adrenal, na glândula tireóide, no lóbulo anterior pituitário e células A do pâncreas (MARES *et al.*, 2003).

Cistatina C é uma pequena proteína, de baixo peso molecular (13,359 Daltons) não glicada, com carga positiva e pH normal (FANOS *et al.*, 1999), inicialmente conhecida como gama-trace, pós-gama globulina e gama-CSF (FILLER *et al.*, 2005; CHANTREL *et al.*, 2000). Filtrada livremente pelos glomérulos, é quase completamente reabsorvida e metabolizada nos túbulos proximais (OKAY, 2002).

Existem evidências de que a cistatina é produzida de modo constante por todos os tecidos corporais. Sua produção parece não variar de uma população a outra e pelo tempo. Seu tamanho pequeno e a sua medida direta em ratos sugerem

que a cistatina é livremente filtrada pelos rins. Após a filtração, a cistatina é reabsorvida e catabolizada pelas células tubulares renais, com apenas pequenas quantidades sendo excretadas na urina (0,03-0,3mg/L). (NEWMAN *et al.*, 1994; RANDERS; ERLANDSEN, 1999; LATERZA; PRICE; SCOTT, 2002; WILLEMS *et al.*, 2003).

A estabilidade da cistatina C no sangue decorre possivelmente de altas concentrações de proteases inibidoras e preservativos naturais, tal como a transferrina. Esta estabilidade possibilita a estocagem de plasma e soro por várias semanas a meses antes da degradação da cistatina C. Na urina, a sua degradação provavelmente começa no trato urinário, o que faz de sua medida na urina um dado irreal (WILLEMS *et al.*, 2003).

A razão constante de produção da cistatina C em todos os tecidos, sua eliminação via filtração glomerular e sua não-dependência com muitos fatores extrínsecos, incluindo sexo, idade, inflamação, dieta, são condições em potencial para um marcador bioquímico endógeno ideal da filtração glomerular (FANOS *et al.*, 1999). Quando a produção endógena destes marcadores é constante, a sua concentração plasmática reflete a filtração glomerular; ela aumenta com a diminuição da função renal (PREVOT; MARTINI; GUIGNARD, 2002), estando a concentração periférica na dependência exclusiva do ritmo de filtração glomerular (OKAY, 2002).

A cistatina C, portanto, é um marcador endógeno de função renal muito mais sensível do que a creatinina, em particular pelo fato de sua concentração ser independente de idade, sexo, peso, altura – fatores que afetam a utilidade da creatinina sérica (MARTINS *et al.*, 2003) – e não existe interferência de outras proteínas e bilirrubina presentes no soro durante a avaliação do processo (UZUN *et al.*, 2005). A cistatina C, porém, pode ser objeto de alterações em vigência de lipemia e hemólise intensas. A literatura expressa que apenas a metilprednisolona aumenta os níveis de cistatina C, enquanto a ciclosporina causa sua diminuição (OKAY, 2002). Seu “clearance” renal plasmático é idêntico ao Cr-EDTA e sua produção fica inalterada em condições inflamatórias. Assim, ela parece satisfazer a muitos dos critérios de um marcador ideal da TFG (KOENIG *et al.*, 2005).

4.3.1 Métodos de determinação e valores normais da cistatina C

O primeiro teste para quantificar a cistatina C, desenvolvido em 1979, foi um radioimunoensaio (RIA) que tinha como limite de detecção 30µg/L, o que foi suficiente para detectar a cistatina C no soro de indivíduos saudáveis. Posteriormente, novas técnicas foram desenvolvidas, apresentando como limite de detecção o intervalo de 0,13-1,9 µg/L (LATERZA; PRICE; SCOTT, 2002)

A cistatina C pode ser avaliada no sangue e em fluidos biológicos com diferentes métodos imunométricos, utilizando como princípios de ensaio o enzaimunoensaio (EIA), o radioimunoensaio (RIA), o fluoroimunoensaio e a imunodifusão radial simples (RID) (FANOS *et al.*,1999). Recentemente, métodos imunológicos baseados na turbidimetria e nefelometria, mais simples, acurados e rápidos, vêm ganhando espaço no laboratório clínico para quantificar a cistatina C (KYHSE-ANDERSEN *et al.*, 1994).

Imunoturbidimetria e imunonefelometria são métodos espectrofotométricos fundamentados na quantificação da energia dispersada (*Scattering light*) por soluções que contenham o complexo antígeno-anticorpo. Estes métodos permitem obter precisão e exatidão significativas em função do fundamento físico-químico. Atualmente a nefelometria cinética aplicada a métodos automáticos se fundamenta na quantificação do conteúdo de energia dispersada durante o andamento da reação, ou seja, no decurso da formação do complexo macromolecular antígeno-anticorpo por unidade de tempo (minuto ou segundo) (PEDRAZZI, 2002a,b).

Como advento de sistemas fotométricos estáveis, de alta resolução, as medidas turbidimétricas tornaram-se competitivas em sensibilidade com métodos nefelométricos, para a dosagem imunológica de proteínas do soro. A nefelometria, contudo, ainda oferece vantagem em sensibilidade, quando da medida de reações antígeno-anticorpo de baixo nível (TIFFANY, 1998).

Alguns estudos com casuística significativa foram conduzidos com o objetivo de estabelecer os valores de referência para as diferentes faixas etárias e para ambos os sexos. Verificou-se que os valores da cistatina C sérica distribuem-se de acordo com uma curva de Gauss, e são objeto de apenas pequenas alterações, de acordo com o sexo e a faixa etária, o mesmo ocorrendo em adolescentes do sexo

masculino ou feminino ou em mulheres que usam métodos contraceptivos, reposição hormonal, ou ainda que estejam em menopausa. A partir dos 60 anos de idade, porém, ocorre um aumento significativo da cistatina C, em razão de uma queda da função renal causada pelo envelhecimento (OKAY, 2002).

A cistatina C em recém-nascidos apresenta valores elevados, caindo para um nível constante depois de um ano de idade, um valor que é mantido por toda a fase de adulto até em torno de 50 anos. O valor ao nascer é o dobro do achado no adulto, uma observação consistente com a maturação da função renal no recém-nascido (PRICE; FINNEY, 2000), no qual a diminuição dos valores da cistatina C se correlaciona significativamente com a idade (FISCHBACH *et al.*, 2002). São considerados normais níveis séricos entre 0,51-0,95 mg/L, em média 0,71 mg/L, em crianças acima de 1 ano de idade (RANDERS; ERLANDSEN, 1999).

A determinação de cistatina C apresenta vantagens em relação à creatinina sérica e ao “clearance” da creatinina em populações pediátricas. Por estar relacionada com a massa muscular, a creatinina sérica pode não detectar pequenos aumentos na filtração glomerular em crianças menores de quatro anos que apresentem pequenas lesões renais, enquanto a cistatina C parece ser muito constante em crianças maiores de um ano de idade e adultos (LATERZA; PRICE; SCOTT, 2002).

4.3.2 Cistatina C como marcador da TFG

Segundo Finney *et al.* (2000), a cistatina C é um marcador da TFG melhor do que a creatinina em criança, porque ela reflete mais de perto a maturidade renal. Isto sugere que a cistatina C pode oferecer considerável vantagem para nefrologistas pediátricos na medida da TFG. A determinação dos níveis de cistatina C funciona como um sinal importante na clínica para se detectar a insuficiência renal inicial que acontece em uma série de doenças renais para as quais um tratamento precoce é crítico. Permitiria observar, por conseguinte, pequenas modificações da função renal mais precocemente do que com a tradicional dosagem dos níveis de creatinina.

Consoante Mussap *et al.* (2002), a dosagem da cistatina C não é influenciada por massa muscular, superfície corporal e alimentação, podendo ser particularmente útil na avaliação daqueles pacientes com valores limítrofes da creatinina, principalmente nos grupos de crianças; pelas reações da fase aguda, por fatores analíticos endógenos, não sendo necessária a coleta de urina de 24 horas, tarefa nem sempre fácil em crianças em razão das dificuldades inerentes à coleta.

Seletos grupos de pacientes, tais como crianças, idosos e pacientes com redução de massa muscular, são bastante beneficiados pela cistatina C (FILLER *et al.*, 2005). Trata-se de um excelente teste de triagem e acompanhamento de pacientes com prejuízo da função renal, uma vez que a cistatina C encontra-se alterada tanto nas glomerulopatias quanto nas tubulopatias (OKAY, 2000).

Um teste fácil para detectar a diminuição da função renal é a dosagem da creatinina no sangue. Os níveis de creatinina, entretanto, não são sempre precisos. Cistatina C é outra proteína dosada no sangue que aumenta quando a função renal diminui. Ela é considerada atualmente a medida mais precisa da função renal (SARNAK *et al.*, 2005). Mostrou-se que a cistatina C tem um aumento no diagnóstico de acurácia na TFG reduzida, quando comparada à creatinina e é mais sensível para detectar precocemente o prejuízo da TFG mais do que a medida enzimática da creatinina (PODRACKA *et al.*, 2005).

Algumas fórmulas foram propostas para a estimativa da TFG usando a cistatina C plasmática, como as que se seguem: $TFG = -4,32 + 80,35 \times 1/\text{cistatina C}$, $\text{Log TFG} = 1,962 + [1,123 \times \log (1/\text{cistatina C})]$, $TFG = 77,239 + \text{cistatina C}^{-1,2623}$ (HOEK; KEMPERMAN; KREDIET, 2003; FILLER; LEPAGE, 2003; LARSSON *et al.*, 2004).

Zappitelli *et al.* (2006), estudando 103 crianças com média de idade de $12,7 \pm 4,7$ anos, desenvolveram duas equações para a estimativa da TFG, usando a cistatina C, e compararam com três outras fórmulas publicadas anteriormente. Uma das equações empregou a cistatina C sérica e a outra a cistatina C e a creatinina séricas. Ambas as equações apresentaram precisão similar à das fórmulas anteriores, sendo mais precisas nos casos de transplante renal e espinha bífida. A sensibilidade para a detecção de $TFG < 90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ foi significativamente

maior usando a fórmula que utilizou somente a cistatina C (>93%), em comparação com a fórmula usando a creatinina (76%). Os estudos com crianças realizados até hoje indicam que a cistatina C é, no mínimo, tão útil quanto a creatinina para a estimativa da TFG, com muitos estudos evidenciando superioridade da cistatina C.

A literatura aponta a quantificação sérica da cistatina C como um bom marcador endógeno da TFG e um ensaio potencial para ser incluído na rotina do diagnóstico laboratorial. Esses estudos demonstram que a dosagem sérica da cistatina C é superior às determinações da creatinina e do “clearance” da creatinina, em sensibilidade e especificidade (MARTINS *et al.*, 2003).

Um dos primeiros estudos a investigar a acurácia diagnóstica da cistatina C para a estimativa da TFG encontrou uma sensibilidade de 88% e especificidade de 86%, em comparação com a creatinina, que foi de 53% (sensibilidade) e 100% (especificidade), para detectar TFG < 82ml/min (PERGANDE; JUNG, 1993).

Coll *et al.* (2000), comparando o “clearance” de radioisótopo I-otalamato, (padrão-ouro), creatinina e cistatina C, encontraram sensibilidade de 95% (*versus* 87% da creatinina sérica) e especificidade de 100%, na detecção de reduções da TFG. Relataram ainda que níveis de cistatina C começaram a se elevar acima do valor normal mais precocemente do que a creatinina sérica, nos pacientes com disfunção renal.

Em um estudo de 27 indivíduos normais comparados com 24 pacientes com TFG reduzida (< 80ml/min/1,73m²), encontrou-se uma correlação entre a cistatina C e a TFG, determinada pelo “clearance” de iohexol ($r = 0,87$), que foi significativamente maior do que a correlação com a creatinina ($r = 0,71$). A análise da curva ROC, nesse mesmo estudo, mostrou que a acurácia diagnóstica da cistatina C para TFG reduzida foi superior à da creatinina (KYHSE-ANDERSEN *et al.*, 1994).

Risch, Blumberg e Huber (1999), avaliando 30 pacientes estáveis no pós-transplante renal, compararam a estimativa da TFG usando cistatina C, “clearance” de creatinina, creatinina sérica, β_2 -microglobulina e “clearance” de ¹²⁵I-otalamato. A cistatina C correlacionou-se melhor com a TFG ($r=0,83$), enquanto a creatinina ($r=0,67$), “clearance” de creatinina ($r=0,57$) e β_2 -microglobulina ($r=0,58$)

apresentaram coeficientes de correlação menores. A acurácia da cistatina C foi melhor do que a da creatinina ($p = 0,025$), mas não teve diferença significativa com relação ao “clearance” de creatinina e β_2 -microglobulina. Em outro estudo, também avaliando pacientes transplantados renais, realizado por Bricon *et al.* (2000), os autores verificaram que a creatinina plasmática superestimou a TFG em 30% dos casos, com 28% de falso-negativos. Os autores estimaram a TFG utilizando a cistatina C mediante a fórmula: $TFG = 78 \times (1/\text{cistatina C})$. Foi verificado que a cistatina C subestimou a TFG em 14% dos casos, sem nenhum falso-negativo. Concluíram que a cistatina C apresenta melhor valor diagnóstico para a estimativa da TFG que a creatinina.

Nitta *et al.* (2002), estudando 140 pacientes entre 20 e 68 anos, mostraram que a cistatina C apresenta correlação significativa com a creatinina ($r=0,928$), tendo também correlação negativa com o “clearance” de creatinina. A acurácia da cistatina C para a estimativa da TFG foi superior à da creatinina.

Hoek, Kemperman e Krediet (2003), em estudo incluindo 93 pacientes, observou-se uma correlação significativa entre TFG e $1/\text{cistatina C}$ ($r=0,873$) assim como entre TFG e a fórmula de Cockcroft-Gault ($r=0,876$). A acurácia diagnóstica da cistatina C e da fórmula de Cockcroft-Gault foram similares (AUC = 0,93 para ambas), sendo superiores à da creatinina.

Em estudo recente de Solichova *et al.* (2006), os níveis séricos de traço- β de proteína correlacionaram-se significativamente com os valores da cistatina C ($r=0,75$), TFG ($r=-0,46$) e $\alpha 1$ -microglobulina urinária ($r=0,66$), mas a eficácia diagnóstica para a estimativa da TFG em indivíduos normais foi insuficiente.

Martín *et al.* (2006) estudaram 94 pacientes com insuficiência renal avançada, com idade média de 61 ± 16 anos. Foi medida a TFG por meio do “clearance” de $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ e medidas as concentrações plasmáticas de creatinina e cistatina C. Os níveis de creatinina e cistatina C apresentaram correlação com a TFG ($r = 0,49$; $p < 0,0001$ para a creatinina; e $r = 0,52$; $p < 0,0001$ para a cistatina C). A idade e o sexo influenciaram a correlação entre creatinina e TFG, mas não a da cistatina C com a TFG. A AUC para a estimativa da $TFG < 15\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ foi de 0,675 ($p = 0,004$) para a creatinina e 0,633 ($p = 0,030$) para a cistatina C. Os

autores concluíram que ambas – creatinina e cistatina C – apresentam baixa acurácia para a estimativa da TFG na doença renal avançada.

Evidências de que a concentração de cistatina C no sangue é independente da idade, após os primeiros meses de vida, foram encontradas em estudo realizado por Filler *et al.* (1997). Foram medidas as concentrações de cistatina C, creatinina e β 2-microglobulina em 216 pacientes pediátricos urológicos entre 0,8 e 18 anos com TFG normal (90–150 ml/min/1,73m²) determinada pelo “clearance” de ⁵¹Cr-EDTA. Houve forte correlação entre a creatinina e idade ($r=0,79$; $p < 0,0001$). Não houve correlação entre cistatina C e β 2-microglobulina com a idade ($r=0,006$ e $0,006$, respectivamente).

Woitas *et al.* (2001), estudando 62 pacientes com vários graus de cirrose hepática, doença renal e diabetes, mostraram que as recíprocas da cistatina C, β 2 microglobulina e traço- β de proteína correlacionaram significativamente com a TFG medida pelo “clearance” da inulina ($r=0,686$, $r=0,646$ e $r=0,567$, respectivamente). Embora a recíproca 1/creatinina também tenha correlacionado com a TFG, o coeficiente de correlação foi muito fraco ($r=0,392$). A análise da curva ROC, neste mesmo estudo, mostrou que, para cistatina C, β 2 microglobulina (B₂M), traço- β de proteína (BTP) e creatinina, a área abaixo da curva ROC é de 0,880 (S=77,8%, E=100,0%), 0,859 (S=72,2%, E=100,0%), 0,809 (S=64,8%, E=100,0%), 0,647 (S=64,8%, E=87,5%), respectivamente. Os autores chegaram à conclusão de que a cistatina C é melhor do que a B₂M e BTP como indicador da redução da TFG e como possível substituto da creatinina na prática clínica.

Priem *et al.* (2001) investigaram 115 pacientes diabéticos para comparar o diagnóstico da acurácia entre creatinina, BTP e cistatina C. A cistatina C apresentou uma sensibilidade de 95% e especificidade de 0,62 (95% IC, 0,51-0,72), enquanto a especificidade da BTP foi somente 0,27 (95% IC, 0,18-0,37). Os autores confirmam as conclusões de Woitas *et al.* (2001) de que a cistatina C pode ser o melhor marcador até o presente momento.

Um estudo de meta-análise de 54 artigos publicados na literatura internacional permitiram a Dharnidharka; Kwon; Stevens (2002), a conclusão de que a determinação da cistatina C é superior à determinação da creatinina como marcador

da TFG. A correlação entre a TFG e a recíproca da cistatina C ($r = 0,816$, 95% IC 0,804-0,826) foi significativamente melhor do que com a recíproca da creatinina ($r = 0,742$, 95% IC 0,726-0,758, $p < 0,001$).

De acordo com Vinge *et al.* (1999), a cistatina C pode ser melhor marcador do que a creatinina sérica e uma das razões para isto é que a variação da massa muscular influencia fortemente a creatinina, mas não a cistatina C.

Herrera-Pérez e Viguera-Rueda (2004), num estudo com 100 pacientes, concluíram que a concentração de cistatina C correlacionou-se com o “clearance” da creatinina medido, sendo este comportamento estatisticamente comparável ao encontrado para a depuração da creatinina calculada. Deste modo, concluíram que a cistatina C pode ser um teste que substitui a prova da depuração da creatinina de 24 horas.

Em estudo recente com 228 crianças portadoras de várias patologias renais, entre as quais 27 tinham espinha bífida, Pham-Huy *et al.* (2003) mostraram que a cistatina C é o único marcador da TFG que é seguro para pacientes com espinha bífida ou injúria outra na espinha dorsal, onde as determinações de creatinina são notoriamente inaccuradas. Creatinina sérica e a fórmula de Schwartz não tiveram correlação com a TFG, medida pelo “clearance” do ^{99m}Tc -DTPA, nos pacientes com espinha bífida. Os coeficientes de correlação da cistatina C foram 0,45 e 0,84 na espinha bífida e grupo-controle, respectivamente, enquanto os coeficientes de correlação para traço- β de proteína foram 0,31 e 0,75, respectivamente. Para ambos os grupos, a área abaixo da curva ROC foi maior para cistatina C.

Laterza, Price e Scott (2002), em 24 estudos que examinaram a utilidade clínica da cistatina C, concluíram que em 15 destes a cistatina C foi superior à creatinina, ao passo que em nove deles a cistatina C era equivalente. A análise da ROC de 20 estudos, que fornecem dados de sensibilidade e especificidade, indicou fortemente que a cistatina C pode ser superior à creatinina para detectar o prejuízo renal. Os autores sugerem que o desempenho da cistatina C, provavelmente, seja superior ao da creatinina em populações específicas de pacientes.

Kilpatrick, Keevil e Addison (2000), estudando 64 pacientes pediátricos submetidos a medida com o “clearance” do Cr-EDTA por um período de seis meses para avaliar o potencial da cistatina C, comparado ao da creatinina, concluem que a cistatina C é superior à creatinina, embora seja improvável que seu desempenho suplante a avaliação da TFG pelo “clearance” do Cr-EDTA.

Utilizando como referência o “clearance” com Cr-EDTA em 52 pacientes pediátricos, com idade entre dois e 16 anos, dos quais 19 apresentavam uma filtração glomerular <90mL/min, a correlação encontrada para a cistatina C foi de $r=0,89$ e $r=0,80$ para a creatinina sérica. A cistatina C apresentou melhor desempenho do que a creatinina sérica, demonstrando sensibilidade e especificidade de 100% e 97%, respectivamente, para estimar a filtração glomerular, enquanto, para a creatinina sérica, os valores de sensibilidade e especificidade foram 74% e 97%, respectivamente (YLINEN *et al.*, 1999).

Bökenkamp *et al.* (1998), estudando 184 crianças com doenças renais, com idade média de $11,2 \pm 4,5$ anos, evidenciaram que a cistatina C apresentou melhor correlação ($r=0,88$) com a TFG, medida pelo “clearance” de inulina, do que a creatinina ($r=0,72$). A área abaixo da curva ROC (AUC) foi maior para a cistatina C ($0,970 \pm 0,135$) do que para a creatinina ($0,894 \pm 0,131$) para a detecção de “clearance” de inulina < 84mL/min/1,73m². Em outro estudo, de Helin *et al.* (1998), incluindo 69 crianças entre um e 16 anos, sendo 56 controles sadios e 13 com TFG reduzida, demonstrou-se a superioridade da cistatina C em relação à creatinina como um marcador de insuficiência renal. A correlação da cistatina C com a TFG ($r=0,83$) foi significativamente maior do que a da creatinina ($r=0,67$).

Stickle *et al.* (1998) realizaram estudo com 60 pacientes entre quatro e 19 anos com doenças renais, utilizando como padrão-ouro para a estimativa da TFG o “clearance” de inulina. Dividiram a amostra em duas: grupo A (4-12 anos, n=26) e grupo B (12-19 anos, n=34). Em ambos os grupos, a correlação linear da cistatina C⁻¹ e o “clearance” de inulina ($r=0,765$ para o grupo A e $r=0,869$ para o grupo B) foi menor que a correlação linear da creatinina⁻¹ e o “clearance” de inulina ($r=0,841$ para o grupo A e $r=0,892$ para o grupo B). Utilizando a cistatina C, entretanto, para a detecção de TFG anormal, a acurácia da cistatina C foi maior do que a da creatinina (para o grupo A, cistatina C > 1,2mg/L, a sensibilidade foi de 80% e especificidade

91%; para o grupo B, cistatina C > 1,4mg/L, a sensibilidade foi de 87% e especificidade 100%), enquanto a da creatinina foi menor (para o grupo A, creatinina > 0,8mg/dL, a sensibilidade foi de 67% e especificidade 100%; para o grupo B, creatinina > 0,9mg/dL a sensibilidade foi de 91% e especificidade 91%), utilizando como valor de referência normal TFG > 90 mL/min/1,73m². Estas diferenças não foram estatisticamente significativas. Os autores concluíram que a cistatina C é equivalente à creatinina para a estimativa da TFG em crianças.

Esse estudo examinou 91 crianças divididas em três grupos: grupo I (controle), grupo II (crianças com DRC não terminal), grupo III (crianças fazendo hemodiálise). Foram dosados os níveis de creatinina e cistatina C em todos os grupos, cistatina C e “clearance” da creatinina nos grupos I e II. O coeficiente de correlação de 1/creatinina e “clearance” da creatinina foi $r=0,83$ (95% IC 0,72-0,89, $p < 0,0001$), enquanto 1/cistatina C e “clearance” da creatinina foi $r=0,92$, 95% IC 0,86-0,95, $p < 0,0001$), demonstrando que a cistatina C é certamente o melhor indicador da função renal. AUC para 1/cistatina C foi de 0,976 enquanto para creatinina 0,903, o que significa dizer que a cistatina C tem um diagnóstico mais acurado para estimar a função renal do que a creatinina (PAVICEVIC; PECO-ANTIC, 2005).

4.3.3 Cistatina C relacionada com outras situações clínicas

Em poucas circunstâncias foram identificados fatores que causam impacto na produção de cistatina C. Grandes doses de glicocorticóides mostraram ter influência na taxa de produção da cistatina C e, conseqüentemente, no seu nível sérico (FILLER *et al.*, 2005; RISCH *et al.*, 2001). A glicocorticóide medicação leva a uma sistemática subavaliação da TFG em pacientes submetidos a transplante renal (RISCH; BLUMBERG; HUBER, 2001). Segundo Bökenkamp *et al.* (2002), a cistatina C permanece não afetada pela padronização de alta dose de corticóide terapia em criança corticosteróide-sensível com síndrome nefrótica. Embora a cistatina C sendo produzida endogenamente a uma taxa constante, altos níveis de cistatina C e a subestimativa da TFG são achados em crianças em terapia com imunossupressores depois de transplante renal (PODRACKA *et al.*, 2005).

A cistatina C mostrou aumento também em pacientes com hipertensão e leves alterações renais, como proteinúria mínima e microalbuminúria (COLL *et al.*, 2000). Segundo Watanabe *et al.* (2003), foi demonstrado que o nível sérico de cistatina C é um parâmetro útil e conveniente da função renal e pode também vir a ser um prematuro marcador do prejuízo final do órgão em paciente com hipertensão essencial.

Vários estudos sugerem que a cistatina C é um indicador precoce de insuficiência renal leve (HERGET-ROSENTHAL *et al.*, 2000; RANDERS *et al.*, 2000; FLISER; RITZ, 2001; MEIR *et al.*, 2001). Fliser e Ritz (2001), estudando 41 indivíduos idosos normotensos, sem evidência de doença renal, encontraram TFG menor do que 95% do valor de referência (determinada pelo “clearance” de inulina) em 11 casos. Destes, todos tinham cistatina C aumentada e creatinina sérica normal.

Koenig *et al.* (2005) examinaram a associação entre cistatina C plasmática e o risco secundário para eventos cardiovasculares, em 1033 indivíduos, entre 30 e 70 anos de idade, por um período de três anos que tinham história de doença coronariana. Creatinina e “clearance” da creatinina estimado não foram significativamente associados com o risco do evento cardiovascular. Ao contrário, alta concentração de cistatina C plasmática foi associada ao crescimento do risco, mesmo depois de ajustados os outros fatores de risco, incluindo PCR.

Outro fator que tem maior impacto sobre os níveis da cistatina C é a disfunção da tireóide, estando mais baixos no hipotireoidismo e mais elevados no hipertireoidismo (ARIAS; POBES; BAÑOS, 2005; WHITE *et al.*, 2005). Hollander *et al.* (2003) questionaram, num estudo composto de um grupo de 37 pacientes, média de 46 anos de idade, portadores de hipotireoidismo, juntamente com outro grupo de 14 pacientes, média de 41 anos de idade, portadores de hipertireoidismo, se a cistatina C poderia ser um bom marcador da função renal no caso da disfunção da tireóide. Os hormônios da tireóide têm efeitos significantes sobre a hemodinâmica renal, troca de sal e água e sobre o transporte ativo de Na^+ , K^+ , e H^+ no processo tubular. Os autores concluíram que em pacientes com disfunção da tireóide a concentração da creatinina plasmática pode ser influenciada pelos efeitos dos hormônios da tireóide sobre as células tubulares renais, aumentando no

hipotireoidismo e diminuindo no hipertireoidismo, enquanto a concentração de cistatina C plasmática pode ser influenciada pelos efeitos dos hormônios da tireóide na sua produção, diminuindo no hipotireoidismo e aumentando no hipertireoidismo.

Esse estudo foi desenvolvido com 52 pacientes diabéticos tipo 2, com idade entre 48 e 73 anos. A TFG foi avaliada pelo “clearance” do Cr-EDTA. Foram realizadas as dosagens de albumina urinária, lipídios, hemoglobina glicosilada, creatinina, cistatina C e também foi aplicada a fórmula de Cockcroft-Gault para estimar a TFG. Observou-se uma correlação entre TFG e 1/cistatina C, creatinina e Cockcroft-Gault de $r=0,84$, $r=0,65$ e $r=0,70$, respectivamente. A acurácia diagnóstica da cistatina C (90%) foi significativamente melhor do que a da creatinina (77%) e Cockcroft-Gault (85%). Os autores concluíram que a cistatina C pode ser considerada um marcador mais acurado do que a creatinina ou a fórmula Cockcroft-Gault em distinguir pacientes diabéticos tipo 2 com TFG reduzida daqueles com TFG normal (MUSSAP *et al.*, 2002).

Wasén *et al.* (2004) avaliaram a função renal pela creatinina, cistatina C, TFG, estimada pelas fórmulas Cockcroft-Gault e MDRD, num estudo epidemiológico transversal de 1246 idosos com idade média de 74 anos (intervalo 64-100). Cistatina C correlacionou-se significativamente com a creatinina ($r=0,61$), a TFG estimada pela Cockcroft-Gault ($r=0,45$) e a TFG estimada pela MDRD ($r=0,69$). Esse estudo caracterizou a injúria renal associada a diabetes em uma população de idosos, entretanto, ficou limitado pela falta de um padrão-ouro para comparar o diagnóstico da acurácia entre cistatina C e creatinina.

Um estudo de 60 pacientes com mieloma múltiplo não mostrou correlação entre a presença de malignidade e valores de cistatina C, sugerindo que, em mieloma, o tumor não altera os valores da cistatina C. Existe evidência de que os níveis de cistatina C estão aumentados em alguns pacientes com mieloma, mas estes são predominantemente conhecidos como pacientes nefrotóxicos (FINNEY; WILLIAMS; PRICE, 2001).

A cirrose hepática é frequentemente acompanhada de prejuízo da função renal. Isto acontece em decorrência de alterações hemodinâmicas, principalmente vasodilatação periférica, seguidas de ativação de hormônios vasoconstritores e

sistemas neuro-humorais como renina-aldosterona, vasopressina e aumento da atividade do sistema nervoso simpático. Estas alterações induzem a retenção renal de água e sódio e a diminuição na TFG (GERBES *et al.*, 2002). Orlando *et al.*, (2002) estudaram o papel da cistatina C como marcador da TFG comparado a creatinina, “clearance” de creatinina medido e calculado, utilizando o “clearance” de inulina como padrão ouro, em 36 pacientes com cirrose hepática descompensada e 56 não cirróticos como grupo-controle. Entre os quatro marcadores, a cistatina C ofereceu maior sensibilidade em detectar a diminuição da TFG nos dois grupos (73% e 88%, respectivamente), enquanto a creatinina teve menor sensibilidade em cirróticos do que no grupo-controle (23% e 64%). A cistatina C foi similar ao “clearance” de creatinina medido (86% e 81%). A concentração de cistatina C plasmática, portanto, é um acurado marcador da TFG em pacientes cirróticos.

O processo litogênico inicia-se quando os cristais são acumulados nas membranas basais dos túbulos renais e tecido intestinal. Acumulados dentro dos túbulos renais, cristais e pedras causam obstrução do trato urinário, o que pode levar a um comprometimento da função renal (ZOCH-ZWIERZ *et al.*, 2006). Os autores examinaram um grupo (B) de 30 crianças com urolitíase, distribuídas em três subgrupos, na dependência do diâmetro da pedra (0,35-1,6cm), e um grupo-controle (C) com 26 crianças saudáveis, para avaliar a concentração da cistatina C comparada a concentração da creatinina sérica e “clearance” de creatinina (Fórmula de Schwartz). Conforme o resultado encontrado no grupo C, a cistatina C não excedeu a 0,95mg/l. No grupo B, as concentrações de cistatina C e creatinina séricas e “clearance” de creatinina foram similares ao grupo-controle ($p > 0,05$). Em 16% de crianças com urolitíase, entretanto, cujas pedras tinham o diâmetro de 0,8-1,6cm, a concentração de cistatina C excedeu de 1,2mg/L, significativamente diferente do grupo-controle ($p < 0,05$), concluindo que a cistatina C se eleva com o aumento do grau de urolitíase avaliada pelo tamanho do cálculo e o número deles no rim.

Acredita-se que a membrana basal glomerular seja a principal estrutura responsável pelas propriedades de permeabilidade dos glomérulos, tanto para seletividade de tamanho como de carga da proteína. O endotélio, assim como os podócitos, com suas superfícies carregadas negativamente, podem estar envolvidos no acesso de proteínas por esta membrana. Strevens *et al.* (2002), estudando 48

grávidas e 12 não grávidas, evidenciaram que a recíproca $1/\text{cistatina C}$ apresentou melhor correlação para não grávidas ($r=0,73$, $p = 0,007$) e grávidas ($r = 0,76$, $p < 0,001$), com a TFG, medida pelo “clearance” do iohexol, do que a creatinina ($r = 0,75$, $p < 0,001$), concluindo que a cistatina C reflete a TFG de maneira mais segura em ambas, grávidas e não grávidas. Os autores indagam se pode haver uma transferência de mais cátions em direção à barreira glomerular na grávida, resultando em altas concentrações séricas de cistatina C durante a gravidez. Os resultados desse estudo indicam uma diferença fisiológica entre os processos de filtração nos rins da grávida e não grávida.

Bárdi *et al.* (2004) estudaram 200 crianças com leucemia ou tumores sólidos com idade média de $11,6 \pm 5,2$ anos, utilizando a cistatina C para avaliar a função glomerular comparada, a creatinina sérica, “clearance” da creatinina e fórmula de Counahan. Das 200 crianças, 92 estavam em tratamento quimioterápico durante o estudo e 108 já o haviam completado. Pacientes em uso de quimioterápicos foram avaliados antes e depois do tratamento. Significantes diferenças da cistatina C foram encontradas em pré e pós-tratamento em paciente recebendo cisplatina ($1,14 \pm 0,48$ vs. $1,37 \pm 0,32\text{mg/L}$, $p = 0,035$), metotrexate ($1,09 \pm 0,42$ vs. $1,51 \pm 1,04\text{mg/L}$, $p = 0,023$), ifosfamida ($1,11 \pm 0,43$ vs. $1,31 \pm 0,33$, $p = 0,002$) e ciclofosfamida ($1,06 \pm 0,41$ vs. $1,18 \pm 0,36\text{mg/L}$, $p = 0,009$). A análise de regressão linear mostrou significativa correlação entre $1/\text{cistatina C}$ e TFG estimada pela fórmula de Counahan ($r = 0,198$, $p = 0,002$). Cistatina C aumentou significativamente com a administração de agentes nefrotóxicos. Os autores sugerem que a dosagem de cistatina C pode ser usada para caracterizar a função glomerular em criança com câncer.

Koçak *et al.* (2005) avaliaram o impacto dos parâmetros cistatina C sérica, creatinina, PCR e amilóide A como marcadores da TFG no terceiro e sétimo dias do período pós-transplante de 35 pacientes que receberam transplante de rim com idade média de 31,26 anos (intervalo 13-55 anos). Os níveis de cistatina C e creatinina no terceiro e sétimo dias foram mais baixos do que os valores pré-transplante ($p < 0,001$). A proporção creatinina/cistatina C foi diminuindo no terceiro dia do período pós-transplante e manteve-se em declínio no sétimo dia. No terceiro dia pós-operatório, as áreas abaixo da curva ROC (AUCs) foram 0,846 para a cistatina C, 0,757 para a creatinina e 0,578 para creatinina/cistatina C. No sétimo dia

depois do transplante, AUCs foram 0,489 para cistatina C, 0,589 para a creatinina e 0,634 para creatinina/cistatina C. Concluíram que a cistatina C tem boa sensibilidade para estimar a função renal no período anterior ao transplante, mas seu valor como marcador da TFG foi caindo no fim da primeira semana.

A cistatina C é uma ferramenta do diagnóstico para avaliação da função renal. Em adição, quando o prejuízo da doença é baixo ou mínimo, a medida da cistatina C aumenta a detecção da falha renal. Isto pode ser de interesse em transplantes renais, na hipertensão, no diabetes, na oncologia para diagnóstico prévio da função renal e na doença hepática crônica (COLL *et al.*, 2000).

5

METODOLOGIA

5.1	Causuística.....	53
5.2	Métodos.....	54
5.2.1	Coleta e armazenamento das amostras de soro.....	54
5.2.2	Dosagem de creatinina sérica.....	55
5.2.3	Dosagem de cistatina C.....	55
5.2.4	Análise estatística.....	56
5.3	Aspectos éticos.....	57

5 METODOLOGIA

5.1 Casuística

Este é um ensaio transversal, de natureza exploratória, que comparou os níveis séricos de cistatina C com os níveis séricos de creatinina em amostras de soro de crianças e adolescentes portadores de várias doenças renais ou apresentando sintomatologia, atendidas no ambulatório do serviço de Nefrologia do HIAS no período de janeiro a setembro de 2006.

O Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) funciona como hospital de referência em Pediatria, com nível de atenção terciária. Dispõe de 287 leitos credenciados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo um hospital público subordinado à Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, localizado na cidade de Fortaleza, capital dessa Unidade Federada (Brasil).

Fizeram parte do estudo 273 crianças/adolescentes, de ambos os sexos, das quais 254 atendidas no ambulatório de Nefrologia apresentavam doenças renais e 19 crianças/adolescentes atendidos no ambulatório de Cirurgia Pediátrica, presumivelmente sem doença renal. Entre as crianças/adolescentes portadores de doenças renais, 120 pacientes eram do sexo feminino (47%) e 134 do sexo masculino (53%), na faixa etária de 2-18 anos (média: $10,0 \pm 4,4$ anos). A estatura média variou de 70 a 175cm (média: $128 \pm 2,4$ cm), o peso alternou de 8,6 a 95kg (média: 31 ± 16 kg) e o IMC de 7,3 a 35,3kg/m² (média: $18 \pm 4,2$ kg/m²) (Tabela 1). Os pacientes iam sendo recrutados consecutivamente, ao menos que os pais ou eles próprios recusassem a participação no estudo

As crianças do período neonatal até dois anos não foram incluídas pelo fato de a cistatina C somente se apresentar idade-independente em crianças acima de um ano (MARTINI *et al.*, 2003). Harmoinen *et al.*, (2000) concluíram que concentrações de cistatina C aumentadas foram achadas no neonato e diminuem durante os primeiros três anos de vida, provavelmente refletindo maturidade da função renal.

Foram excluídos: pacientes transplantados renais em uso de imunossupressores; com disfunção da tireóide; grávidas; com mieloma múltiplo,

tumores malignos e hepatopatias crônicas; hipertensos; e com *Diabetes mellitus* tipos 1 e 2.

Os dados clínicos das crianças/adolescentes referentes à doença renal, as variáveis antropométricas (peso, estatura e IMC) e demográficas (idade e sexo) foram obtidas do prontuário médico. Foi usado um formulário elaborado especificamente para o estudo (Apêndice 1). As crianças submetidas a avaliação clínica e que preencheram os critérios de inclusão foram encaminhadas ao laboratório para coleta de sangue e posteriormente dosar os níveis de creatinina e cistatina C séricas.

5.2 Métodos

5.2.1 Coleta e armazenamento das amostras de soro

Foram coletados 3,0 mL de sangue de todos os pacientes para medir os níveis séricos de creatinina e cistatina C, utilizando o sistema de coleta Vacutainer (Becton Dickinson), em tubo sem anticoagulante, o qual foi retraído e centrifugado a 3000 rotações por minuto, durante 15 minutos a temperatura ambiente para a obtenção do soro.

As amostras de sangue estavam completamente coaguladas e não apresentavam partículas ou vestígios de fibrina após a centrifugação nem sinais de hemólise. As amostras, quando lipêmicas, foram clarificadas sob sucessivas centrifugações. As amostras cujas dosagens não foram realizadas no mesmo dia da coleta foram conservadas em geladeira entre +2 e +8°C, até o dia seguinte, em tubos plásticos, para não haver a perda da cistatina C. Após dosagens, as amostras foram estocadas em *freezer* a uma temperatura inferior a -20°C, até o final do estudo.

Na realização desta pesquisa, os pacientes dos quais o sangue foi retirado não sofreram riscos ou dano algum, visto que o material utilizado foi aproveitado de solicitações médicas de exame de rotina no tratamento das doenças renais.

5.2.2 Dosagem de creatinina sérica

A dosagem de creatinina foi determinada em amostra de soro, de acordo com as instruções do fabricante (Wiener), utilizando-se o método cinético (Jaffé Modificado), no aparelho de automação BT-Plus (Wiener). O princípio da reação consiste em a creatinina reagir com íon picrato em uma solução alcalina para formar um tautômero vermelho de picrato de creatinina, que pode ser mensurado espectrofotometricamente a 505-530nm.

creatinina+ácido pícrico $\xrightarrow{\text{OH}^-}$ complexo creatinina-picrato (vermelho).

Para todos os pacientes que participaram do estudo, foi estimada a TFG pela creatinina mediante a fórmula de Schwartz (TFG estimada = altura (cm) x constante /creatinina sérica (mg/dL)). A altura foi expressa em cm e as constantes de 0,55 (crianças entre dois e 12 anos de idade e adolescentes do sexo feminino), de 0,70 (adolescentes do sexo masculino maiores de 12 anos) (SCHWARTZ; BRION; SPITER, 1987; OPAZO *et al.*, 2005).

O intervalo de referência para os níveis de creatinina sérica no laboratório do estudo foi de 0,800 a 1,40mg/dL.

5.2.3 Dosagem de cistatina C

A concentração de cistatina C foi medida por imunonefelometria em aparelho de automação Behring Nephelometer II (Dade-Behring). Esse método utiliza partículas de poliestireno carregadas com anticorpos específicos contra a cistatina C humana que, ao serem misturadas com amostras contendo cistatina C, formam aglutinados que dispersam a luz irradiada. A intensidade da luz dispersa depende da concentração da respectiva proteína na amostra. A avaliação foi efetuada por comparação com um padrão de uma concentração conhecida. Esse método é baseado numa imuno-reação por partículas uniformes de poliestireno, medida padronizada (38mm de diâmetro), a qual tem como suporte anticorpos de coelho para cistatina C humana. A imuno-reação entre estas partículas sensibilizadas e a cistatina C presente na amostra induz a formação de um imune complexo (capaz de adsorver um raio de luz incidente com comprimento de onda de

340nm), em quantidade proporcional à quantidade de Ag/Ac formados pela reação. A concentração de cistatina C presente na amostra é obtida pela interpolação da curva de calibração previamente calculada pelas diluições geométricas construídas do calibrador-padrão com a conhecida concentração de cistatina C. Este método (PETIA, particle-enhanced turbidimetric immunoassay) é usado em amostras não diluídas para medidas analíticas e é linear num intervalo de 0,4 a 10,7mg/L (FANOS *et al.*, 1999).

A TFG estimada pela cistatina C (TFG estimada = $[(1/cis) - 0,1172] / 0,0102$) foi obtida por meio do gráfico *1/cis versus* "clearance" de iotalamato, em Coll *et al.* (2000), mediante equação de regressão linear.

O intervalo de referência para os níveis de cistatina C foi de 0.53 a 0.95mg/L.

O *cut-off* escolhido para TFG_e, tanto pela cistatina C quanto pela creatinina, definindo a insuficiência renal foi <90ml/min/1,73m² para a TFG_e baixa e ≥90ml/min/1,73m² para a TFG_e normal, com base nos estádios da doença crônica, adaptado da *National Kidney Foundation* (STEVENS *et al.*, 2006).

5.2.4 Análise estatística

Proporções pareadas foram comparadas por intermédio do Teste de McNemar (FLEISS, 1981) e consideradas significativamente diferentes, quando a probabilidade de serem semelhantes foi menor do que 5% (Valor-p < 0,05).

Distribuições de variáveis contínuas, como taxa de filtração glomerular, dosagem de creatinina e dosagem de cistatina C, segundo duas categorias de outras variáveis, foram comparadas sob o teste não paramétrico da Soma dos Postos, de Wilcoxon. Quando as comparações envolviam três ou mais distribuições, foi usado o teste não paramétrico da Soma dos Postos Sinalizados, de Kruskal-Wallis. As distribuições foram consideradas significativamente diferentes, quando a probabilidade de serem semelhantes foi menor do que 5% (Valor-p < 0,05).

Para verificar a existência de correlações lineares entre as variáveis contínuas, foram construídos gráficos de dispersão e a correlação linear foi estimada pela Correlação Linear de Pearson.

5.3 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Infantil Albert Sabin. O sigilo dos dados foi preservado, como também a autorização para participação das crianças no estudo foi concedida por meio do consentimento livre e esclarecido (Apêndice 2), de acordo com os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque e as diretrizes e normas reguladores de pesquisa envolvendo seres humanos do Conselho Nacional de Saúde (Resolução N^o, 196/96 do CNS – MS – Brasil) (Anexo 2).

6

RESULTADOS

6 RESULTADOS

Duzentas e setenta e três crianças foram incluídas nesta pesquisa, entre as quais 254 são portadoras de doenças renais e 19 não-portadoras de doenças renais. Os dados antropométricos e demográficos desta população estão sumariados na Tabela 1. Observa-se que as médias entre os dois grupos foram semelhantes.

Tabela 1. Dados demográficos e antropométricos de 273 crianças e adolescentes incluídos num estudo para comparar a cistatina C e a creatinina como marcadores da taxa de filtração glomerular (TFG), em crianças portadoras e não-portadoras de doenças renais.

Categoria do Indivíduo -Variável	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio- Padrão	Mediana
Não-portadoras de doenças renais:						
Sexo:						
-Feminino	9	-	-	47,4	-	-
-Masculino	10	-	-	52,6	-	-
Idade(anos)	19	2,1	15,5	8,5	4,2	9,1
Peso(Kg)	19	11,5	59,0	28,1	13,6	28,0
Altura(Cm)	19	85,0	175,0	127,0	24,5	130,0
IMC(kg/m²)	19	11,3	19,6	16,3	2,4	16,6
Portadoras de doenças renais:						
Sexo:						
-Feminino	120	-	-	47,2	-	-
-Masculino	134	-	-	52,8	-	-
Idade(anos)	254	1,8	17,7	10,0	4,4	10,2
Peso(Kg)	254	8,6	95,3	31,8	16,5	29,1
Altura(Cm)	254	70,0	175,0	128,5	24,4	130,0
IMC(kg/m²)	254	7,3	35,3	18,0	4,2	17,0

Fonte: Pesquisa direta.

Os pacientes com doenças renais estão agrupados por tipo de patologia, sumariadas na Tabela 2, como se segue. Ressalta-se maior freqüência para as doenças glomerulares (27,9%).

Tabela 2. Doenças renais presentes em uma amostra de crianças e adolescentes, incluídos num estudo para comparar cistatina C e a creatinina como marcadores da taxa de filtração glomerular (TFG), em crianças portadoras e não-portadoras de doenças renais.

Doença Renal	Freqüência	
	N	%
Síndrome nefrótica	42	16,5
Glomerulonefrite difusa aguda	29	11,4
Bexiga neurogênica	29	11,4
Hematúria assintomática	28	11,0
Hidronefrose	25	9,8
Insuficiência renal crônica	15	5,9
Infecção do trato urinário	14	5,5
Acidose tubular renal	13	5,2
Litíase renal	10	3,9
Refluxo vésico ureteral	6	2,4
Rim multicístico	5	2,0
Rins policísticos	5	2,0
Válvula de uretra posterior	5	2,0
Outras desordens*	28	11,0
TOTAL	254	100%

*Insuficiência renal aguda(4), síndrome de Bartter(3), agenesia renal(3), *Lupus* eritematoso sistêmico(2), síndrome hemolítica urêmica(2), nefrectomia(2), atrofia renal(2), síndrome de Alport(2), síndrome de Kearns-Sayre(1), rim em ferradura(1), rim aumentado(1), estenose da junção uretropiéllica(1), rim esponjoso(1), extrofia da bexiga(1), hipoplasia renal(1), ptose renal(1).

Fonte: Pesquisa direta.

A distribuição da TFG segundo sexo, idade, peso, altura, índice de massa corporal, utilizando a cistatina C e a creatinina sérica, nos pacientes sem doenças renais (grupo controle) demonstra uma influência do sexo ($p = 0,022$) nos valores da TFG estimados pela creatinina como pode ser vista na Tabela 3.

Tabela 3. Distribuição da taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pela dosagem de creatinina e cistatina C, segundo sexo, idade, peso, altura e índice de massa corporal, numa amostra de crianças e adolescentes não-portadores de doenças renais.

-Variável	Tipo de Estimativa da TFG	Distribuição da TFG			Valor-p
		Nº	Média	Desvio-padrão	
TFG pela creatinina					
Sexo					
- Feminino		9	106	22	0,022
- Masculino		10	144	41	
Idade (anos)					
2,0 a 9,0		9	111	30	0,102
9,1 a 16,0		10	139	41	
Peso (Kg)					
11,0 a 28,0		10	116	30	0,567
28,1 a 59,0		9	137	45	
Altura (cm)					
85 a 130		11	128	49	0,772
131 a 175		8	123	17	
IMC (kg/m²)					
11,3 a 16,6		9	116	32	0,513
16,7 a 19,7		10	135	43	
TFG pela cistatina C					
Sexo					
- Feminino		9	127	34	0,806
- Masculino		10	120	16	
Idade (anos)					
2,0 a 9,0		9	126	36	0,870
9,1 a 16,0		10	121	12	
Peso (Kg)					
11,0 a 28,0		10	123	34	0,368
28,1 a 59,0		9	124	14	
Altura (cm)					
85 a 130		11	127	33	0,741
131 a 175		8	118	9,5	
IMC (kg/m²)					
11,3 a 16,6		9	121	35	0,164
16,7 a 19,7		10	126	16	

Fonte: Pesquisa direta.

A distribuição da dosagem de creatinina sérica e cistatina C, de acordo com sexo, idade, peso, altura e índice de massa corporal, utilizando a cistatina C e a creatinina sérica, nas crianças não-portadoras de doenças renais, demonstra uma influência da altura ($p = 0,016$) pelos valores da creatinina, como pode ser visto na Tabela 4.

Tabela 4. Parâmetros da distribuição da dosagem da creatinina e da cistatina C, segundo sexo, idade, peso, altura e índice de massa corporal, numa amostra de crianças e adolescentes não-portadores de doenças renais.

-Variável	Dosagem	Distribuição das Dosagens			Valor-p
		Nº	Média	Desvio-padrão	
Dosagem de creatinina					
Sexo					0,483
- Feminino		9	0,63	0,16	0,60
- Masculino		10	0,59	0,21	0,58
Idade (anos)					0,284
2,0 a 9,0		9	0,57	0,16	0,50
9,1 a 16,0		10	0,65	0,20	0,65
Peso (Kg)					0,127
11,0 a 28,0		10	0,56	0,14	0,53
28,1 a 59,0		9	0,67	0,21	0,70
Altura (cm)					0,016
85 a 130		11	0,53	0,17	0,50
131 a 175		8	0,72	0,15	0,70
IMC (kg/m²)					0,509
11,3 a 16,6		9	0,58	0,15	0,55
16,7 a 19,7		10	0,63	0,22	0,65
Dosagem de cistatina C					
Sexo					0,806
- Feminino		9	0,74	0,15	0,70
- Masculino		10	0,76	0,09	0,76
Idade (anos)					0,870
2,0 a 9,0		9	0,75	0,17	0,77
9,1 a 16,0		10	0,75	0,07	0,75
Peso (Kg)					0,368
11,0 a 28,0		10	0,76	0,15	0,78
28,1 a 59,0		9	0,73	0,08	0,74
Altura (cm)					0,741
85 a 130		11	0,74	0,15	0,77
131 a 175		8	0,76	0,06	0,75
IMC (kg/m²)					0,164
11,3 a 16,6		9	0,77	0,15	0,78
16,7 a 19,7		10	0,73	0,09	0,72

Fonte: Pesquisa direta.

A distribuição da TFG, segundo sexo, idade, peso, altura e índice de massa corporal, utilizando a cistatina C e a creatinina sérica, nas crianças portadoras de doenças renais, demonstra significância em relação ao peso ($p < 0,0001$), altura ($p < 0,0001$) e idade ($p = 0,051$), nos valores da TFG estimada pela creatinina, ao passo que os valores da TFG estimada pela cistatina C não foram significantes, como pode ser visto na Tabela 5.

Tabela 5. Distribuição da taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pela dosagem da creatinina e da cistatina C, segundo sexo, idade, peso, altura e índice de massa corporal, numa amostra de crianças e adolescentes portadores de doenças renais.

-Variável	Tipo de Estimativa da TFG	Distribuição da TFG			Valor-p
		Nº	Média	Desvio-padrão	
TFG pela creatinina					
Sexo					0,683
- Feminino		120	142	60	144
- Masculino		134	143	81	138
Idade (anos)					0,051
1,5 a 6,4		60	125	64	120
6,5 a 10,2		67	143	67	144
10,3 a 13,6		62	153	83	158
13,7 a 17,7		65	149	71	144
Peso (Kg)					0,000
8,0 a 18,1		63	111	57	114
18,2 a 29,1		63	139	59	140
29,2 a 41,1		65	163	94	154
41,2 a 96,0		63	158	60	156
Altura (cm)					0,000
70 a 110		69	117	59	120
111 a 130		62	133	64	127
131 a 149		61	158	88	152
150 a 175		62	167	65	164
IMC (kg/m²)					0,439
7,3 a 15,3		64	132	77	132
15,4 a 17,0		61	148	71	144
17,1 a 19,5		65	147	83	137
19,6 a 35,4		64	145	54	143

Tabela 5. Continuação....

-Variável	Tipo de Estimativa da TFG	Distribuição da TFG			Valor-p
		Nº	Média	Desvio-padrão	
TFG pela cistatina C					
Sexo					
					0,182
-Feminino		120	91	36	100
-Masculino		134	85	37	94
Idade (anos)					
					0,733
1,5 a 6,4		60	88	40	99
6,5 a 10,2		67	91	32	99
10,3 a 13,6		62	85	35	91
13,7 a 17,7		65	89	38	100
Peso (Kg)					
					0,162
8,0 a 18,1		63	77	42	83
18,2 a 29,1		63	90	36	100
29,2 a 41,1		65	91	35	97
41,2 a 96,0		63	94	30	99
Altura (cm)					
					0,445
70 a 110		69	82	40	94
111 a 130		62	85	41	96
131 a 149		61	92	32	99
150 a 175		62	95	30	100
IMC (kg/m²)					
					0,221
7,3 a 15,3		64	81	40	92
15,4 a 17,0		61	94	36	103
17,1 a 19,5		65	84	37	94
19,6 a 35,4		64	93	30	96

Fonte: Pesquisa direta.

A distribuição da dosagem de creatinina sérica e cistatina C, de acordo com sexo, idade, peso, altura e índice de massa corporal, utilizando-se a dosagem da creatinina sérica, nas crianças portadoras de doenças renais demonstra significância com a idade ($p < 0,0001$), peso ($p = 0,005$), altura ($p = 0,014$), sexo ($p = 0,019$) e IMC ($p = 0,039$). Enquanto isso, utilizando a dosagem da cistatina C, não apresentou nenhuma significância, como pode ser visto na Tabela 6.

Tabela 6. Distribuição da dosagem de creatinina e da cistatina C, segundo sexo, Idade, Peso, altura e índice de massa corporal, numa amostra de crianças e adolescentes portadores de doenças renais.

-Variável	Dosagem	Distribuição da Dosagem			Valor-p
		Nº	Média	Desvio-padrão	
Dosagem de creatinina					
Sexo					0,019
- Feminino		120	0,73	0,96	0,50
- Masculino		134	0,91	1,39	0,60
Idade (anos)					0,000
1,5 a 6,4		60	0,59	0,42	0,40
6,5 a 10,2		67	0,59	0,38	0,50
10,3 a 13,6		62	1,00	1,42	0,60
13,7 a 17,7		65	1,11	1,81	0,60
Peso (Kg)					0,005
8,0 a 18,1		63	0,69	0,52	0,42
18,2 a 29,1		63	0,74	0,87	0,50
29,2 a 41,1		65	1,08	2,06	0,50
41,2 a 96,0		63	0,78	0,63	0,60
Altura (cm)					0,014
70 a 110		69	0,65	0,49	0,40
111 a 130		62	0,84	1,01	0,50
131 a 149		61	0,93	1,48	0,60
150 a 175		62	0,90	1,59	0,60
IMC (kg/m²)					0,039
7,3 a 15,3		64	0,95	1,77	0,50
15,4 a 17,0		61	0,69	0,78	0,46
17,1 a 19,5		65	0,91	1,29	0,50
19,6 a 35,4		64	0,74	0,61	0,60

Tabela 6. Continuação....

-Variável	Dosagem	Distribuição da Dosagem			Valor-p
		Nº	Média	Desvio-padrão	
Dosagem de cistatina C					
Sexo					0,182
-Feminino		120	1,25	1,04	0,88
-Masculino		134	1,33	1,02	0,93
Idade (anos)					0,733
1,5 a 6,4		60	1,33	1,03	0,89
6,5 a 10,2		67	1,17	0,75	0,89
10,3 a 13,6		62	1,35	1,10	0,96
13,7 a 17,7		65	1,35	1,20	0,88
Peso (Kg)					0,162
8,0 a 18,1		63	1,57	1,15	1,04
18,2 a 29,1		63	1,25	0,92	0,88
29,2 a 41,1		65	1,30	1,26	0,90
41,2 a 96,0		63	1,07	0,60	0,89
Altura (cm)					0,445
70 a 110		69	1,46	1,11	0,93
111 a 130		62	1,41	1,08	0,91
131 a 149		61	1,20	1,07	0,89
150 a 175		62	1,11	0,79	0,88
IMC (kg/m²)					0,221
7,3 a 15,3		64	1,48	1,21	0,95
15,4 a 17,0		61	1,18	0,85	0,86
17,1 a 19,5		65	1,45	1,29	0,93
19,6 a 35,4		64	1,07	0,54	0,92

Fonte: Pesquisa direta.

Observa-se na tabela 7 que 45,2% dos 42 pacientes portadores de síndrome nefrótica tinham disfunção renal (TFG < 90ml/min/1,73m²). Dos 25 pacientes portadores de hidronefrose, 48% tinham disfunção renal (TFG < 90ml/min/1,73m²). A TFGe pela cistatina C e pela creatinina detectaram disfunção renal em 95% e 53% dos casos na síndrome nefrótica e na hidronefrose 100% e 33%, respectivamente. Para os 42 pacientes com síndrome nefrótica a correlação de Pearson foi de r=0,872 entre as dosagens de cistatina C e creatinina sérica (Apêndice 3).

Tabela 7. Taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pela creatinina e pela cistatina C, em toda a amostra, segundo doenças renais específicas.

Doença Renal	N	TFGe Baixa pela Cistatina C				TFGe Normal Pela Cistatina C				p [‡]
		Normal pela		Baixa pela		Normal pela		Baixa pela		
		TFGe da		TFGe da		TFGe da		TFGe da		
		Creatinina		Creatinina		Creatinina		Creatinina		
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Síndrome nefrótica	(42)	9	(21,4)	9	(21,4)	23	(54,8)	1	(2,4)	0,000
Glomerulonefrite difusa aguda	(29)	5	(17,2)	2	(6,9)	21	(72,4)	1	(3,5)	0,218
Bexiga neurogênica	(29)	4	(13,8)	8	(27,6)	17	(58,6)	0	(0)	0,125
Hematúria assintomática	(28)	2	(7,1)	0	(0)	26	(92,9)	0	(0)	0,500
Hidronefrose	(25)	8	(32,0)	4	(16,0)	13	(52,0)	0	(0)	0,007
Insuficiência renal crônica	(15)	3	(20,0)	12	(80,0)	0	(0)	0	(0)	0,250
Infecção do trato urinário	(14)	3	(21,4)	0	(0)	10	(71,4)	1	(7,1)	0,625
Litíase renal	(10)	2	(20,0)	0	(0)	8	(80,0)	0	(0)	0,500
Outras desordens [‡]	(62)	18	(29,0)	12	(19,4)	31	(50,0)	1	(1,6)	0,000

Fonte: Pesquisa direta.

[‡]Insuficiência renal aguda(4), síndrome de Bartter(3), agenesia renal(3), *Lupus* eritematoso sistêmico(2), síndrome hemolítica urêmica(2), nefrectomia(2), atrofia renal(2), síndrome de Alport(2), síndrome de Kearns-Sayre(1), rim em ferradura(1), Rim Aumentado(1), estenose da junção uretrotélica(1), rim esponjoso(1), extrofia da bexiga(1), hipoplasia renal(1), ptose renal(1), acidose tubular renal(13), refluxo vésico ureteral(6), rim multicístico(5), rins policísticos(5) e válvula de uretra posterior(5).

[‡]Teste de McNemar

TFGe baixa <90ml/min/1.73m²

TFGe normal ≥90ml/min/1.73m²

Observa-se na tabela 8 que 38% dos 71 pacientes portadores de doenças glomerulares envolvidos no estudo tinham disfunção renal (TFG < 90ml/min/1,73m²), sendo 95,6% detectados pela cistatina C e 48,2% pela creatinina. Dos 16 pacientes portadores de doenças tubulares envolvidos no estudo, 56,3% tinham disfunção renal (TFG < 90ml/min/1,73m²), sendo 100% detectados pela cistatina C e 33,3% pela creatinina. Considerando qualquer doença renal, cerca de 40% dos pacientes apresentaram disfunção renal, sendo que 51,4% destes apresentavam TFG reduzida, detectada pelos níveis séricos elevados de cistatina C, 44,8% detectada pela cistatina C e creatinina e apenas 3,8% pelos níveis séricos elevados de creatinina (p < 0,0001).

Tabela 8. Taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pela dosagem da creatinina e da cistatina C, em pacientes portadores de doenças renais glomerulares, tubulares, não glomerulares ou não tubulares, qualquer doença renal e em pacientes não-portadores de doenças renais.

Tipo de Indivíduos Examinados	N	TFG Baixa pela Cistatina C				TFG Normal pela Cistatina C				p [‡]
		Normal pela TFGe da Creatinina		Baixa pela TFGe da Creatinina		Normal pela TFGe da Creatinina		Baixa pela TFGe da Creatinina		
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Pacientes com doença renal glomerular	(71)	14	(19,7)	11	(15,5)	44	(62,0)	2	(2,8)	0,004
Pacientes com doença renal tubular	(16)	6	(37,5)	3	(18,7)	7	(43,8)	0	(0)	0,031
Doença renal não glomerular ou não tubular	(167)	34	(20,3)	33	(19,8)	98	(58,7)	2	(1,2)	0,000
Qualquer doença renal	(254)	54	(21,2)	47	(18,5)	149	(58,7)	4	(1,6)	0,000
Pacientes não portadores de doença renal	(19)	0	(0)	1	(5,3)	18	(94,7)	0	(0)	1,000

Fonte: Pesquisa direta.

[‡]Teste de McNemar

TFGe baixa <90ml/min/1.73m²

TFGe normal ≥90ml/min/1.73m²

As médias das dosagens de cistatina C, creatinina sérica, da TFG_e de Schwartz e da TFG_e pela cistatina C (média ± desvio-padrão) foram de 1,30 ± 1,03mg/dL, 0,82 ± 1.20mg/L e 88mL/min/1,73m², respectivamente (Apêndice 3).

As correlações entre TFG estimada pela cistatina C, TFG estimada pela fórmula de Schwartz, cistatina C e creatinina sérica, foram significativamente correlacionadas entre si (Tabela 9).

Neste estudo, foi observada forte correlação entre a cistatina C e a TFG estimada pela cistatina C ($r = -0,842$, $p < 0,001$) e entre a cistatina C e a creatinina sérica ($r = 0,791$, $p < 0,001$). Moderada correlação foi observada entre a creatinina sérica e a TFG estimada pela fórmula de Schwartz ($r = 0,486$, $p < 0,001$), entre a TFG estimada pela cistatina C e a TFG estimada pela fórmula de Schwartz ($r = -0,643$, $p < 0,001$) e entre a cistatina C e a TFG estimada pela fórmula de Schwartz ($r = -0,605$, $p < 0,001$) (Figuras 2, 3, 4, 5 e 6.).

Tabela 9. Correlações entre TFG estimada pela cistatina C, TFG estimada pela fórmula de Schwartz, cistatina C e creatinina, de pacientes portadores de doenças renais.

	N	TFGe pela Schwartz		TFGe pela cistatina C		creatinina (mg/dL)		cistatina C (mg/L)	
		r	p	r	p	r	p	r	P
TFGe pela Schwartz	254	1	-	0,643	<0,001	-0,486	<0,001	-0,605	<0,001
TFGe pela cistatina C	254	0,643	<0,001	1	-	-0,549	<0,001	-0,842	<0,001
Creatinina (mg/dL)	254	-0,486	<0,001	-0,549	<0,001	1	-	0,791	<0,001
Cistatina C (mg/L)	254	-0,605	<0,001	-0,842	<0,001	0,791	<0,001	1	-

Fonte: Pesquisa direta.

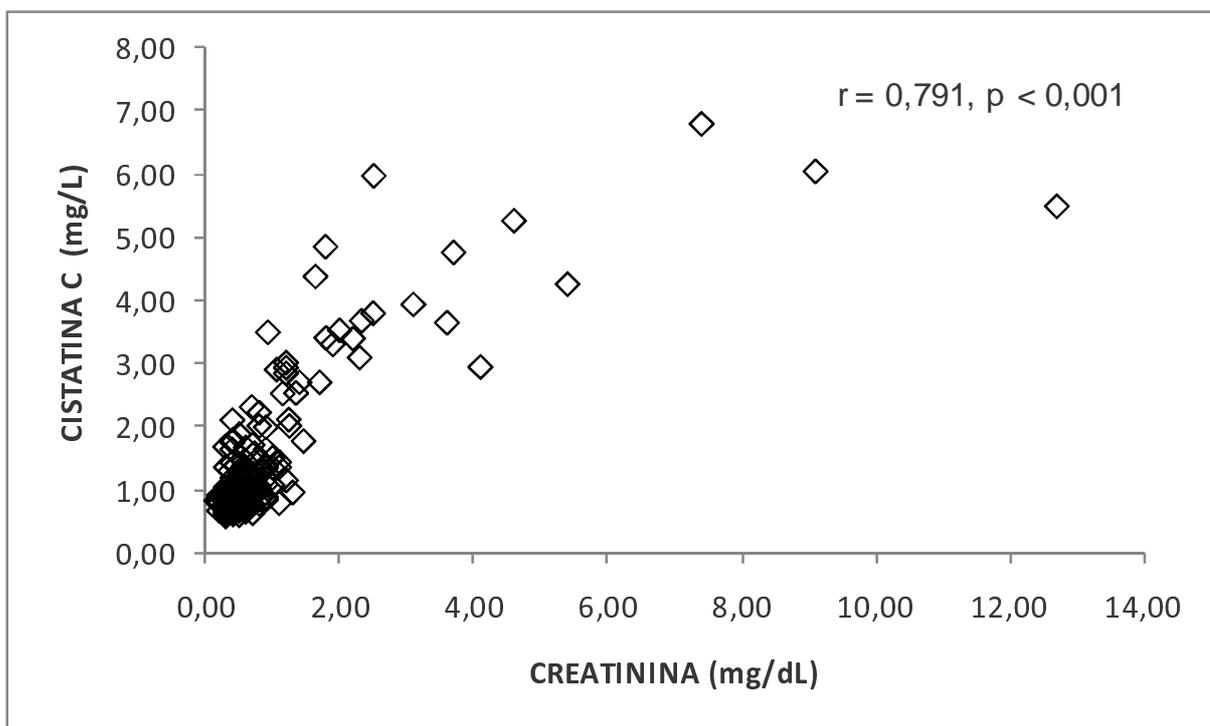


Figura 2. Correlação entre a cistatina C e creatinina sérica.
Fonte: Pesquisa direta.

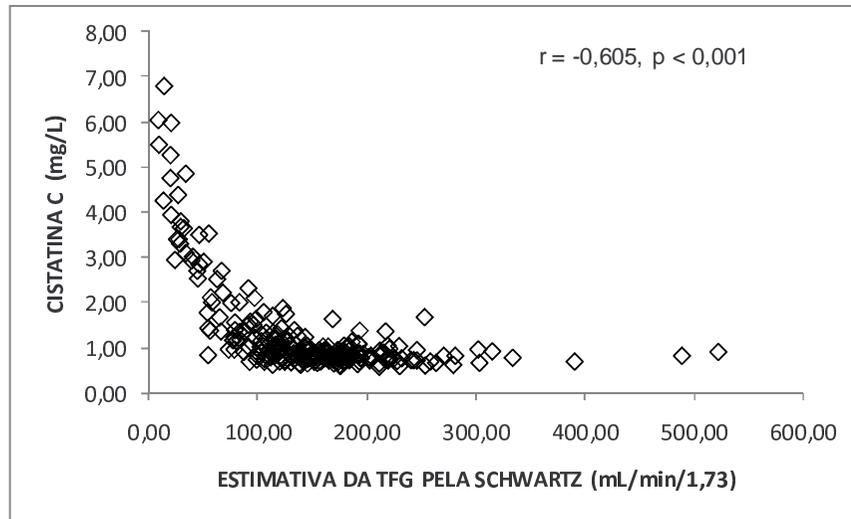


Figura 3. Correlação entre a cistatina C e TFG estimada pela Fórmula de Schwartz. - Fonte: Pesquisa direta.

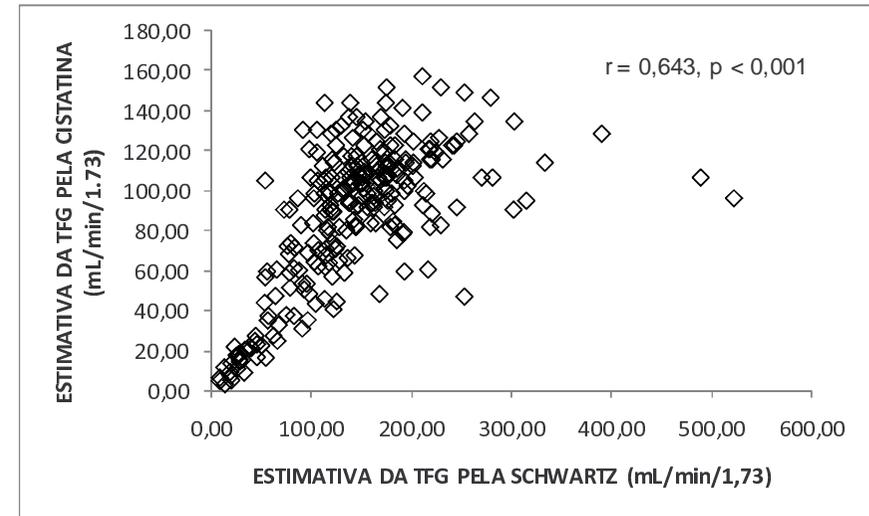


Figura 4. Correlação entre a TFG estimada pela cistatina e TFG estimada pela Fórmula de Schwartz. - Fonte: Pesquisa direta.

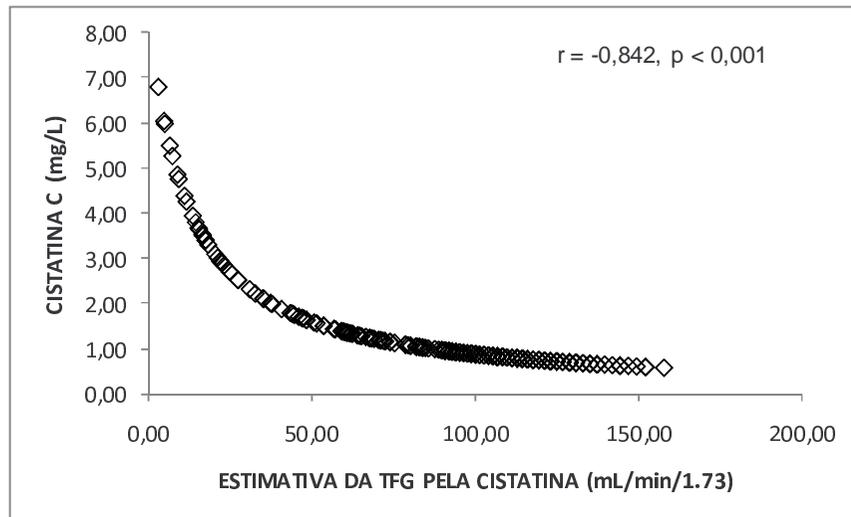


Figura 5. Correlação entre cistatina C, e TFG estimada pela Fórmula da cistatina C. - Fonte: Pesquisa direta

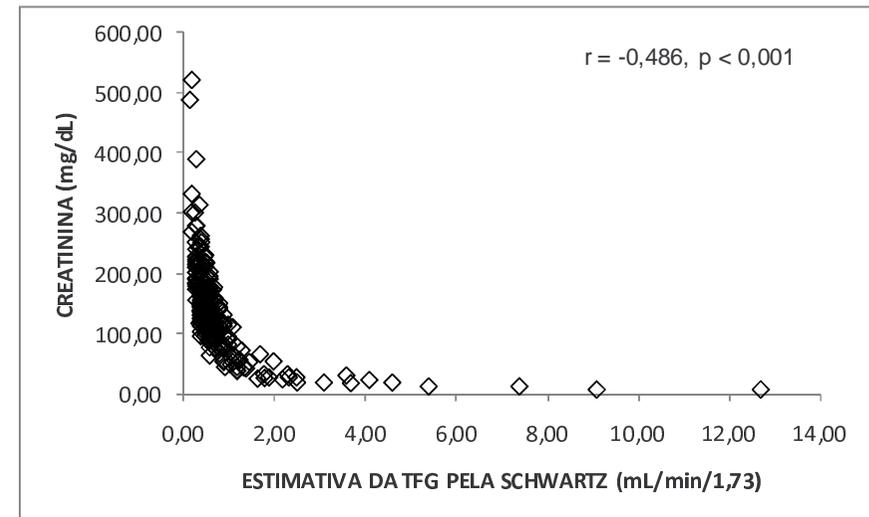


Figura 6. Correlação entre creatinina e TFG estimada pela Fórmula de Schwartz. Fonte: Pesquisa direta

7

DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

A presente pesquisa incluiu 254 crianças/adolescentes com diferentes doenças renais e 19 sem doenças renais (Tabela 1). No geral, das 273 crianças avaliadas, não houve diferença significativa entre os sexos. Quando se particulariza uma determinada doença, entretanto, verifica-se que, na síndrome nefrótica, há 25 crianças do sexo masculino e 17 do sexo feminino, na glomerulonefrite difusa aguda, 19 do sexo masculino para dez do sexo feminino, inclusive mantendo a proporção de 2:1, e, na hematúria assintomática, 16 crianças do sexo masculino para 12 do sexo feminino (Apêndice 3). Estes dados estão de acordo com os relatados por Nelson *et al.* (2005), que acentuam o predomínio do sexo masculino sobre determinadas doenças renais, pois, na síndrome nefrótica, crianças do sexo masculino são mais afetadas do que as do sexo feminino. O autor também anota que crianças do sexo masculino são mais acometidas de glomerulonefrite difusa aguda pós-estreptocócica (GNDAPE), na proporção de 2:1. O defeito de válvula de uretra posterior (VUP) só ocorre no sexo masculino (BÉRGAMO; WROCLAWSKI, 2003). A síndrome de Alport tem seu início precoce e acomete os dois sexos, indistintamente, no entanto, o prognóstico é mais grave no sexo masculino, com queda progressiva e simultânea da função renal (CARDOSO *et al.*, 2005). Este fato é explicado pelo fato de a herança da síndrome de Alport enquadrar-se melhor num distúrbio dominante ligado ao cromossomo X (NELSON *et al.*, 2005). Segundo Cardoso *et al.* (2005), em estudo realizado na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, que acompanhou 680 pacientes portadores de hematúria assintomática, não foi observada diferença quanto ao sexo na freqüência da hematúria.

No presente estudo, observou-se que, dentre as doenças renais, aquelas que apresentaram maior freqüência foram as patologias glomerulares (Tabela 2). As glomerulopatias são encontradas em crianças em diversas apresentações clínicas, associadas a um grande número de enfermidades diferentes e cursam com morbidade elevada, algumas vezes com evolução para insuficiência renal progressiva. Recentemente foi mostrado que cerca de 13,5 a 26% dos casos de insuficiência renal crônica resultam da evolução desfavorável dessas doenças

(SCHVARTSMAN; RAMOS, 2005). Entre as diferentes enfermidades que podem fazer parte da síndrome clínica relacionada às doenças glomerulares, estão as enfermidades multissistêmicas, doenças infecciosas, doenças heredo-familiares, doenças metabólicas e várias outras (REIS, 1997b).

Com relação a este estudo, destacaram-se as glomerulopatias secundárias associadas ao *Lupus* eritematoso sistêmico (LES), a síndrome de Alport e a síndrome hemolítico-urêmica, assim como para as glomerulopatias primárias a maior associação foi estabelecida com a síndrome nefrótica idiopática, que ocorre na ausência de agentes etiológicos conhecidos.

A faixa etária considerada para criança neste estudo foi de dois a 12 anos e neste intervalo houve o predomínio de 54,8% dos pacientes com síndrome nefrótica, com a concentração de 74% dos casos em crianças maiores de cinco anos (Apêndice 3). Os achados deste experimento divergem daqueles relatados por Reis, (1997b), em que a síndrome nefrótica é uma doença que predomina na faixa etária compreendida entre dois e cinco anos, totalizando 71% dos casos, sendo que entre dois e três anos se concentra quase a metade dos casos, 45%, constituindo o pico de máxima incidência. A síndrome nefrótica idiopática é a mais comum na infância, atingindo cerca de 80 a 90% dos casos e resultando de doença primária, e, destes, 80% têm lesão glomerular mínima. Na criança, o tipo de lesão mais freqüente, que exterioriza uma síndrome nefrótica, é a lesão glomerular mínima, e que responde, em sua maioria, aos corticosteróides.

No presente estudo, os 42 pacientes com síndrome nefrótica estavam fazendo uso do corticosteróide prednisona. Levando-se em conta a correlação de Pearson ($r=0,879$), entre as dosagens de cistatina C e creatinina sérica, verificou-se que o tratamento não teve influência sobre os níveis de cistatina C (Apêndice 3).

Deve ser enfatizado o fato de que a administração de glicocorticóides não foi incluída nos dados da análise desta pesquisa, porque, no estudo de Bökenkamp *et al.* (2002), que investigou o efeito da terapia esteróide em relação às concentrações de cistatina C em crianças com síndrome nefrótica idiopática, os autores demonstraram que a cistatina C permanece não afetada pela padronização de alta dose de corticóide terapia em criança corticosteróide-sensível. Em pacientes

com disfunção renal recebendo corticosteróides, especialmente metilprednisona, a concentração de cistatina C pode aumentar fora da proporção do prejuízo da TFG.

No caso da glomerulonefrite difusa aguda (GNDA), os achados deste experimento quanto à incidência por idade, foi de 62,1% dos casos em crianças (dois a 12 anos) e, destes, 61% ocorreram entre seis e dez anos (Apêndice 3) dados semelhantes foram relatados por Reis (1997a), em que, na glomerulonefrite difusa Aguda (GNDA), apesar de poder ser encontrada em quaisquer idades, é, principalmente, uma doença da infância, cujo maior número de casos ocorre na idade escolar (seis-dez anos). É muito mais freqüente do que a síndrome nefrótica.

As principais síndromes clínicas relacionadas à doença glomerular representam combinações variadas de alterações clínico-laboratoriais indicativas de lesão glomerular, tais como hematúria, proteinúria, diminuição do ritmo da filtração glomerular, retenção de sódio e água, edema, congestão circulatória e hipertensão arterial (SCHVARTSMAN; RAMOS, 2005).

A hematúria assintomática merece especial atenção em virtude da freqüência cada vez maior entre os diagnósticos da clínica pediátrica. Pelo fato de as hematúrias configurarem comprometimento dos rins e do trato urinário, é necessário que seja procurado um diagnóstico etiológico do sangramento. As hematúrias são classificadas em glomerulares e não glomerulares, de acordo com o local de sua origem (CARDOSO *et al.*, 2005).

Das 28 crianças do presente estudo, que apresentavam hematúria assintomática a esclarecer, na sua maioria, traziam como hipótese diagnóstica a glomerulonefrite difusa aguda pós-estreptocócica ou a litíase urinária, embora no Serviço onde a pesquisadora milita profissionalmente haja outras doenças que cursam com hematúria e muitas delas têm a hematúria como apresentação inicial, tais como a síndrome de Alport, as anomalias do trato urinário (refluxo vesíco-ureteral, a estenose da junção uretero-vesical, a estenose da junção uretero-pélvica) e as doenças císticas. Entre as doenças císticas, o rim displásico multicístico, que não tem caráter hereditário, é a anomalia renal cística mais freqüente na infância (CARDOSO *et al.*, 2005).

No presente estudo, a TFG foi estimada tanto pela creatinina quanto pela cistatina C, levando-se em conta sexo, idade, peso, altura e IMC (Tabelas 3 e 5). A TFG estimada pela creatinina variou de forma significativa com o sexo ($p = 0,022$) em pacientes sem doença renal. Em pacientes portadores de doenças renais, com a idade ($p = 0,051$), a variação não foi significativa e, quanto ao peso ($p < 0,0001$) e a altura ($p < 0,0001$), foi altamente significativa. Enquanto isso, a dependência da TFG estimada pela cistatina C com sexo, idade, peso, altura e IMC não foi demonstrada em pacientes portadores ou não-portadores de doença renal.

Embora a equação de Schwartz melhore a avaliação da TFG, existe uma relação não linear entre a concentração da creatinina e a TFG (JERNBERG *et al.* 2004). Uma das críticas à creatinina sérica como reflexo da TFG é a dependência do seu nível na circulação com a massa muscular e, conseqüentemente, a variação do valor de referência com a idade e sexo, principalmente (PRICE, FINNEY, 2000). Observou-se que o sexo foi forte indicador da variação dos valores da TFG estimada pela creatinina em pacientes não-portadores de doença renal. Isto pode ser explicado pela presença de adolescentes na população. Segundo Filler *et al.* (2005), a produção de creatinina depende da massa muscular, a qual aumenta com o crescimento e desenvolvimento da puberdade, especialmente em adolescentes do sexo masculino. Estes resultados apresentaram semelhanças com aqueles observados em Rosner e Bolton, 2006; Stevens e Levey, 2005, que encontraram a TFG variando de acordo com a idade, sexo e tamanho corporal, podendo ser afetada por estados fisiológicos normais, como na gravidez ou após ingestão de proteínas. Em um mesmo indivíduo, a TFG permanece estável por longos períodos, declinando progressivamente com a idade.

Ao avaliar as dosagens da creatinina sérica e da cistatina C, segundo sexo, idade, peso, altura e IMC (Tabelas 4 e 6), verificamos que em pacientes não-portadores de doença renal, a creatinina variou com a altura de forma significativa ($p = 0,016$). Enquanto isso, em pacientes com doença renal, achou-se efeito significativo para idade ($p < 0,0001$), peso ($p = 0,005$), altura ($p = 0,014$), sexo ($p = 0,019$) e IMC ($p = 0,039$) nos níveis de creatinina. Nenhuma destas variáveis apresentou efeito sobre os níveis de cistatina C em pacientes portadores ou não-portadores de doença renal, o que demonstra a sua independência em relação a estes fatores.

Helin, Axenram e Grubb (1998) não acharam correlação significativa ($r = -0,04$) entre idade e nível de cistatina C, quando dados para 56 crianças com TFG normal foram usados. Em contraste, uma correlação com alta significância ($r = 0,74$; $p < 0,01$) entre idade e creatinina foi obtida.

A presente investigação corrobora também o estudo de Pavicevic e Peco-Antic, (2005), realizado em 91 pacientes, com idade de dois a 19 anos, no qual foi demonstrado que não existe efeito de idade ou medidas antropométricas nos níveis séricos de cistatina C em pacientes saudáveis ou em pacientes com doenças renais.

Ao contrário, MacDonald *et al.* (2006) demonstraram que o nível de cistatina C não é independente da composição do corpo, como previamente é assumido. Os autores citam que os estudos anteriores se baseiam no argumento de que a cistatina C é produzida a uma taxa constante por todas as células nucleadas. Os defensores desta razão ignoram o fato de que 60% da massa celular do corpo é massa celular do músculo esquelético, o qual varia em relação às variáveis demográficas e antropométricas, ingestão nutricional, estado de doença, uso de medicação, genética e nível de atividade.

Outros estudos relatam achados a sugerirem que a produção da cistatina C no organismo é um processo estável, não recebe influências de condições renais e, além disso, não muda com idade, sexo, peso e altura (FILLER *et al.*, 1997; BÖKENKAMP *et al.*, 1998; RANDERS; ERLANDSEN, 1999; HARMOINEN *et al.*, 2000; FILLER *et al.*, 2002; VILLA *et al.*, 2005).

Vale ressaltar que a creatinina é um marcador grosseiro da TFG, especialmente em criança. Idade e sexo associados a produção de creatinina são proporcionais à massa muscular, e esta produção pode variar significativamente num determinado momento do indivíduo, quando a massa muscular é alvo de mudanças. A secreção tubular da creatinina varia não somente dentro do indivíduo, mas também entre indivíduos, e a proporção da excreção total da creatinina renal atribuída para a secreção tubular aumenta com os decréscimos da função renal. Apesar do uso da razão altura/Cr, estes resultados podem ser enganosos em criança com baixa massa muscular (BÖKENKAMP *et al.*, 1998; FILLER *et al.*, 2002).

A identificação de pacientes com leve prejuízo na TFG na chamada “área cega da creatinina” permanece um desafio para pediatras nefrologistas (KYHSE-ANDERSEN *et al.*, 1994; FILLER *et al.*, 2002). Levando-se em conta esta afirmação, este trabalho avaliou a TFG estimada pela creatinina e pela cistatina C em toda a amostra, segundo as doenças (Tabelas 7 e 8).

No presente estudo a cistatina C apresentou melhor desempenho em detectar a disfunção renal comparada a creatinina sérica, pois, neste trabalho, a cistatina C detectou disfunção renal em 96% dos casos e a creatinina em apenas 49% ($p < 0,0001$). Isto demonstra que a creatinina, muitas vezes, superestima a TFG, enquanto a cistatina C detecta mais precocemente a disfunção renal, sobretudo nos casos de insuficiência renal leve. Newman *et al.* (1994) concluíram em um de seus estudos que a cistatina C é um marcador para a estimativa da TFG melhor do que a creatinina, principalmente para a detecção de reduções leves da TFG. A correlação da cistatina C com a TFG (medida pelo “clearance” de $^{51}\text{Cr-EDTA}$) foi $r = 0,80$, significativamente melhor do que a correlação com a creatinina ($r = 0,50$). A sensibilidade diagnóstica para “clearance” $< 72 \text{ ml/min/1,73m}^2$ foi significativamente maior para a cistatina C, porque 71,4% dos pacientes com insuficiência renal leve apresentavam cistatina C elevada ($> 1,5\text{mg/L}$), enquanto apenas 52,4% exibiam creatinina elevada ($> 2,2\text{mg/dL}$).

Na população pediátrica, a cistatina C apresenta vantagem sobre a creatinina em virtude de reduzida massa muscular das crianças, que leva à ocorrência de baixos valores de creatinina sérica, o que torna difícil a detecção de alterações leves da TFG. A concentração plasmática de cistatina C nas crianças acima de um ano de idade parece ser constante, assim como nos adultos (LATERZA; PRICE; SCOTT, 2002).

Em geral, a cistatina C parece apresentar vantagem em relação à creatinina para a detecção de reduções leves da TFG, situação em que a creatinina sérica ainda se encontra dentro dos limites da normalidade. A importância disto decorre do fato de que pacientes com doenças renais em estádios iniciais apresentam poucos sinais e sintomas, sendo a avaliação laboratorial a única maneira de detectar a doença (ROSNER; BOLTON, 2006). A eficácia do uso da cistatina C para a detecção de disfunção renal, bem como sua superioridade com

relação à creatinina, já foi verificada em diferentes populações e em diversas situações clínicas (FILLER *et al.*, 2002; GERBES *et al.*, 2002; ORLANDO *et al.*, 2002; TAN *et al.*, 2002; WATANABE *et al.*, 2003; KOENIG *et al.*, 2005; PERKINS *et al.*, 2005; USLU *et al.*, 2005; VILLA *et al.*, 2005).

Segundo Watanabe *et al.* (2003), foi demonstrado num estudo de 60 pacientes com hipertensão essencial que a correlação entre cistatina C e “clearance” da creatinina ($r = 0,617$, $p < 0,0001$) foi mais alta que entre a creatinina sérica e o “clearance” da creatinina ($r = 0,348$, $p = 0,0064$), indicando que a cistatina C é um parâmetro útil e conveniente da função renal e pode também vir a ser um prematuro marcador do prejuízo final do órgão em paciente com hipertensão essencial.

Tan *et al.* (2002) avaliaram a utilidade clínica da cistatina C para estimar a TFG em 29 pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 1. Nesse estudo, a acurácia e a reprodutibilidade da cistatina C foram comparadas com o padrão-ouro, “clearance” de iohexol. Os autores chegaram à conclusão de que a cistatina C é uma medida mais segura que o “clearance” da creatinina e mais altamente correlacionada com o “clearance” de iohexol do que a creatinina ($r = 0,80$ vs. $r = -0,54$).

Tais estudos, embora estejam investigando a doença de base, indiretamente estão avaliando a função renal que poderá estar prejudicada nestas patologias.

Comparou-se, também, o desempenho da cistatina C e da creatinina em detectar a disfunção renal entre doenças tubulares e doenças glomerulares, utilizando a TFG estimada pela cistatina C e pela creatinina (Tabela 8). Foram consideradas como doenças tubulares as tubulopatias primárias: acidose tubular renal e síndrome de Bartter e, entre as doenças glomerulares, as glomerulopatias primárias: síndrome nefrótica e glomerulonefrite difusa aguda.

Na presente pesquisa foi demonstrado que a cistatina C teve um desempenho significativo em detectar a disfunção renal, tanto nas glomerulopatias como nas tubulopatias.

Segundo Okay (2002), a cistatina C se encontra alterada, tanto nas glomerulopatias quanto nas tubulopatias, e Herget-Rosenthal, Trabold e Pietruck

(2000), acrescentam que sua eficácia é independente do prejuízo glomerular ou tubular.

No presente estudo, os valores encontrados mostram que ambas, cistatina C e creatinina sérica, se correlacionaram significativamente com a TFG estimada pela Fórmula de Schwartz ($r = -0,605$, $p < 0,001$ e $r = -0,486$ $p < 0,001$) e com a TFG estimada pela cistatina C ($r = -0,842$, $p < 0,001$ e $r = -0,549$). Embora sendo todas significativas, pelos dados observados, encontra-se menor correlação para a creatinina do que a observada para a cistatina C (Tabela 9). As correlações obtidas reforçam o melhor desempenho da cistatina C em detectar a disfunção renal em crianças/adolescentes comparada a creatinina. Sabe-se que as falhas da Fórmula de Schwartz são bem estabelecidas, especialmente é superestimada a TFG dos pacientes que têm TFG abaixo de $20\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (FILLER; LEPAGE, 2003).

Grubb *et al.* (1985) foram os primeiros a relatar a existência de uma correlação significativa entre a cistatina C e a creatinina sérica com a TFG ($r=0,77$ e $0,75$, respectivamente), medida por meio do “clearance” de ^{51}Cr -EDTA entre 135 pacientes entre 7 e 77 anos com diferentes doenças renais, incluindo glomerulonefrites primárias e secundárias, doenças reumatológicas e nefropatia diabética. Outros estudos encontraram correlações mais significativas ainda entre cistatina C e creatinina sérica com a TFG, sendo $r=0,91$ e $0,89$, respectivamente (RANDERS *et al.*, 1998).

Estes resultados foram consistentes com trabalhos publicados por outros investigadores citados anteriormente, embora esta pesquisa tenha sido limitada pela falta de um padrão-ouro para comparar o diagnóstico da acurácia entre cistatina C e creatinina.

A cistatina C é estudada como um promissor marcador da função renal. Vários estudos foram realizados em diferentes partes do mundo, com populações de variadas raças, idades e em diferentes cenários clínicos. Apesar da existência de documentação científica comprovando a eficácia da cistatina C na avaliação renal, é oportuno que surjam mais estudos sobre a sua utilização em crianças. Recomenda-se que estudos multicêntricos, randomizados, devam ser realizados sobre o uso da

cistatina C em crianças, a fim de substituir em definitivo a dosagem de creatinina na avaliação da função renal.

8

CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

- Entre as doenças renais, aquelas que apresentaram maior frequência foram as patologias glomerulares.
- Sendo a concentração sérica da cistatina C independente de idade, peso, altura e IMC, muitas das falhas da creatinina sérica para estimar a TFG em crianças podem ser superadas usando este marcador.
- A cistatina C apresentou melhor desempenho em detectar a disfunção renal, comparada a creatinina, pois, neste trabalho, a cistatina C detectou disfunção renal em 96% dos casos e a creatinina em apenas 49% ($p < 0,0001$).
- As correlações entre TFG estimada pela cistatina C, TFG estimada pela Fórmula de Schwartz, cistatina C e creatinina sérica, foram significativamente correlacionadas entre si. Chama-se a atenção para o fato de que a cistatina C teve maior correlação com a TFG estimada pela Fórmula de Schwartz do que a creatinina, o que reforça o desempenho da cistatina C como melhor marcador da TFG.
- Conclui-se que a cistatina C se apresenta como boa alternativa para avaliar a função renal em relação a creatinina e deve ser incluída na rotina dos laboratórios clínicos que atendem principalmente crianças.

9

REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

- ARIAS, I.M.; POBES, A.; BAÑOS, M. Cistatina C. Nuevo marcador de función renal. **Nefrol.**, v. 25, n. 3, p. 217-220, 2005.
- BAJAJ, G. *et al.* 125 Iodine- iothalamate clearance in children. A simple method to measure glomerular filtration. **Pediatr. Nephrol.**, v. 10, p. 25-28, 1996.
- BÁRDI, E. *et al.* Cystatin C is a suitable marker of glomerular filtration in children with cancer. **Pediatr. Nephrol.**, v. 19, p. 1145-1147, 2004.
- BAYNES, J.; DOMINICZAK, M.H. **Bioquímica médica**. São Paulo: Manole, 2000. p. 277-279.
- BÉRGAMO, R.R.; WROCLAWSKI, E.R. Uropatia obstrutiva. In: RIELLA, M.C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003 p. 620-630.
- BÖKENKAMP, A. *et al.* Cystatin C- a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. **Pediatr.**, v. 101, p. 875-881, 1998.
- BÖKENKAMP, A. *et al.* Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and β 2-microglobulin concentrations. **Clin. Chem.**, v. 48, n. 7, p. 1123-1126, 2002.
- BRICON, T. *et al.* Plasma cystatin C is superior to 24h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. **Clin. Chem.**, v. 46, n. 8, p. 1206-1207, 2000.
- CARAVACA, F. Cistatina C: sí, pero... **Nefrol.**, v. 26, n. 4, p. 421-425, 2006.
- CARDOSO, L.S.B. *et al.* Hematúria em pediatria. **Rev. Med.**, v. 15, p. 21-30, 2005.
- CHANTREL, F. *et al.* Comparison of cystatin C versus creatinine for detection of mild renal failure. **Clin. Nephrol.**, v. 54, n. 5, p. 374-381, 2000.
- COCKCROFT, D.W.; GAULT, M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephrol.**, v. 16, p. 31-41, 1976.
- COLL, E. *et al.* Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 36, p. 29-34, 2000.
- COOMES, M.W. Metabolismo de aminoácidos. In: DEVLIN, T.M. **Manual de bioquímica com correlações clínicas**. 4. ed. São Paulo: Edgard Blücher, 1998. p. 368-407.
- DEY SARKAR, P.; RAJESHWARI, G.; SHIVAPRAKASH, T.M. Cystatin C - a novel marker of glomerular filtration rate: a review Indian. **J. Clin. Biochem.**, v. 20, n. 1, p. 139-144, 2005.

DHARNIDHARKA, V.R.; KWON, C.; STEVENS, G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 40, n. 2, p. 221-226, 2002.

FANOS, V. *et al.* Cystatin C in paediatric nephrology. **Presente Situation and Prospects Minerva Pediatr.**, v. 51, n. 5, p. 167-177, 1999.

FILLER, G. *et al.* Are cystatin C and β_2 -microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of normal glomerular filtration rate in pediatric subjects? **Clin. Chem.**, v. 46, p. 1077-1078, 1997.

FILLER, G. *et al.* B-trace protein, cystatin C, B₂-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. **Clin. Chem.**, v. 48, n. 5, p. 729-736, 2002.

FILLER, G. *et al.* Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research. **Clin. Biochem.**, v. 38, n. 1, p. 1-8, 2005.

FILLER, G.; LEPAGE, N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? **Pediatr. Nephrol.**, v. 18, p. 981-985, 2003.

FINNEY, H. *et al.* Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. **Arch. Dis. Child.**, v. 82, n. 1, p. 71-75, 2000.

FINNEY, H.; WILLIAMS, A.H.; PRICE, C.P. Serum cystatin C in patients with myeloma. **Clin. Chim. Acta**, v. 309, p. 1-6, 2001.

FISCHBACH, M. *et al.* Impact of age on reference values for serum concentration of cystatin C in children – **Pediatr. Nephrol.**, v. 17 p. 104-106, 2002.

FLEISS, J. L. **Statistical methods for rates and proportions.** New York: John Wiley & Sons, 1981.

FLISER, D.; RITZ, E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 37, p. 79-83, 2001.

GERBES, A.L. *et al.* Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. **Gut**, v. 50, p. 106-110, 2002.

GREY, V.; TANGE, S. Assessment of glomerular filtration rate. **CSCC. News**, v. 41, n. 1, p. 1-2, 1999.

GRUBB, A. *et al.* Serum concentration of cystatin C, factor D and β_2 -microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. **Acta Med. Scand.**, v. 218, p. 499-503, 1985.

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. **Clin. Chem.**, v. 51, n. 8, p. 1420-1431, 2005.

GRZONKA, Z. *et al.* Structural studies of cysteine proteases and their inhibitors. **Acta Biochim.**, Polonica, v. 48, n. 1, p. 1-20, 2001.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de fisiología médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002. p. 250-358.

HARMOINEN, A. *et al.* Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin c and glomerular filtration rate calculated by the cockcroft – gault and levey (MDRD) formulas. **Clin. Chem.**, v. 49, n. 7, p. 1223-1225, 2003.

HARMOINEN, A. *et al.* Reference intervals for cystatin C in pre and full-term infants and children. **Pediatr. Nephrol.**, v. 15, p. 105-108, 2000.

HARMOINEN, A. **Evaluation and improvement of clinical chemical laboratory tests for glomerular function**. Academic Dissertation University of Tampere, Medical School. 2001. Disponível em: <<http://acta.uta.fi>>. Acesso em: 21 jun. 2005.

HARRIS, R.A.; CRABB, D.W. Inter-relações metabólicas. In: DEVLIN, T.M. Manual de bioquímica com correlações clínicas. 4. ed. São Paulo: Edgard Blücher, 1998. p. 437-470.

HAYASHI, T. *et al.* Clinical assessment of serum, cystatin C as a marker of glomerular filtration rate in patients with various renal diseases. **Clin. Exp. Nephrol.**, v. 4, p. 133-136, 2000.

HELIN, I.; AXENRAM, M.; GRUBB, A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. **Clin. Nephrol.**, v. 49, n. 4, p. 221-225, 1998.

HERGET-ROSENTHAL, S. *et al.* Cystatin C – an accurate marker of glomerular filtration rate after renal transplantation? **Transpl. Int.**, n. 13, p. 285-289, 2000.

HERGET-ROSENTHAL, S. *et al.* Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. **Kidney Int.**, v. 66, p. 1115-1122, 2004.

HERGET-ROSENTHAL, S.; BÖKENKAMP, A.; HOFMANN, W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? **Clin. Biochem.**, v. 40, p. 153-161, 2007.

HERGET-ROSENTHAL, S.; TRABOLD, S.; PIETRUCK, F. Cystatin C: efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. **Am. J. Nephrol.**, v. 20, p. 97-102, 2000.

HERRERA-PÉREZ, E.; VIGUERAS-RUEDA, E. Evaluación en el laboratorio clínico del empleo de la cistatina C como prueba sustitutiva de la depuración de creatinina. **Rev. Mex. Patol. Clin.**, v. 51, n. 1, p. 49-54, 2004.

HOEK, F.J.; KEMPERMAN, F.A.W.; KREDIET, R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the cockcroft and gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 18, p. 2024-2031, 2003.

HOLLANDER, J.G. *et al.* Is cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction? **Clin. Chem.** v. 49, p. 1558-1559, 2003.

JERNBERG, T. *et al.* A novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. **Circulat.**, v. 110, p. 2342-2348, 2004.

KILPATRICK, E.S.; KEEVIL, B.G.; ADDISON, G.M. Does adjustment of GFR to extracellular fluid volume improve the clinical utility of cystatin C? **Arch. Dis. Child.**, v. 82, p. 499-502, 2000.

KNIGHT, E.L. *et al.* Fator influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. **Kidney Internat.**, v. 65, p. 1416-1421, 2004.

KOÇAK, H. *et al.* Cistatin C and creatinine as indices of glomerular filtration rate in the immediate follow-up of renal transplant patients. **Clin. Exp. Med.**, v. 5, p. 14-19, 2005.

KOENIG, W. *et al.* Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. **Clin. Chem.**, v. 51, n. 2, p. 321-327, 2005.

KYHSE-ANDERSEN, J. *et al.* Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. **Clin. Chem.**, v. 40, p. 1921-1926, 1994.

LARSSON, A. *et al.* Calculation of glomerular filtration rate expressed in ml/min from plasma cystatin C values in mg/l. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, v. 64, p. 25-30, 2004.

LATERZA, O.F.; PRICE, C.P.; SCOTT, M.G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate?. **Clin. Chem.**, v. 48, n. 5, p. 699-707, 2002.

LEVIN, A. Cystatin C, serum creatinine, and estimates of kidney function and: searching for better measures of kidney function and cardiovascular risk. **Ann. of Internal. Med.**, v. 142, n. 7, p. 586-588, 2005.

MACDONALD, J. *et al.* GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 48, n. 5, p. 712-719, 2006.

MARES, J. *et al.* Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. **Biomed Papers**, v. 147, n. 2, p. 177-180. 2003.

MARTÍN, M.V. *et al.* Cystatin C as a renal function estimator in advanced chronic renal failure stages. **Nefrol.**, v. 26, n. 4, p. 433-438, 2006.

MARTINI, S. *et al.* Glomerular filtration rate: measure creatinine and height rather than cystatin C. **Acta Paediatr.**, v. 92, p. 1052-1057, 2003.

MARTINS, T.R. *et al.* Cistatina C: um novo marcador para filtração glomerular comparada ao clearance da creatinina e a creatinina sérica. **RBAC**, v. 35, n. 4, p. 207-213, 2003.

MEIR, P. *et al.* Cystatin C concentration and glomerular filtration rate. **Lancet**, v. 357, p. 634-635. 2001.

MUSSAP, M. *et al.* Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. **Kidney Internat.**, v. 61, p. 1453-1461, 2002.

NELSON, W.E. *et al.* **Tratado de pediatria**. 17. ed. São Paulo: Elsevier, 2005. v. 2, p. 1837-1915.

NEWMAN, D.J. Cystatin C. **Ann. Clin. Biochem.**, v. 39, p. 89-104, 2002.

NEWMAN, D.J. *et al.* Serum cystatin C: a replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR. **Kidney Int. Suppl.**, v. 47, p. S20-S21, 1994.

NITTA, K. *et al.* Serum cystatin C concentration as a marker of glomerular filtration rate in patients with various renal diseases. **Intern. Med.**, v. 41, n. 11, p. 931-935, 2002.

OKAY, T.S. Cistatina C: um novo marcador de função renal em crianças. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 48, n. 2, p. 93-117, 2002.

OPAZO, C. *et al.* Valores de filtración glomerular obtenidos con ^{99m}Tc-DTPA v/s mediciones de Clearance de creatinina y cálculo del filtrado glomerular por formula de Schwartz en una población pediátrica, 2005. Disponível em: <<http://www2.alasbiminjournal.cl/alasbimin/CDA>>. Acesso em: 25 maio 2006.

ORLANDO, R. *et al.* Diagnostic value of plasma cystatin C as a glomerular filtration marker in descompensated liver cirrhosis. **Clin. Chem.**, v. 48, n. 6, p. 850-858, 2002.

PAVICEVIC, S.; PECO-ANTIC, A. Cystatin C: our experience. **Pediatr. Nephrol.**, v. 20, p. 842-843, 2005.

PEDRAZZI, A.H.P. Aspectos clínicos de proteínas de fase aguda. (final) **I SBAC. J.**, n. 15, p. 13, 2002b.

_____. Aspectos clínicos de proteínas de fase aguda. **I SBAC J.**, n. 14, p. 7, 2002a.

PERGANDE, M.; JUNG, K. Sandwich enzyme immunoassay of cystatin C in serum with commercially available antibodies. **Clin. Chem.**, v. 39, p. 1885-1890, 1993.

PERKINS, B.A. *et al.* Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-years follow-up study. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 16, p. 1404-1412, 2005.

PHAM-HUY, A. *et al.* Measuring glomerular filtration rate with cystatin C and β -trace protein in children with spina bifida. **J. Urol.**, v. 169, p. 2312-2315, 2003.

PODRACKA, L. *et al.* Intraindividual variation of cystatin C and creatinine in pediatric solid organ transplant recipients. **Pediatr. Transplant.**, v. 9, p. 28-32, 2005.

PREVOT, A.; MARTINI, S.; GUIGNARD, J.P. Glomerular filtration markers in pediatrics. **Rev. Med. Suisse Romande**, v. 122, n. 12, p. 625-630, 2002.

PRICE, C.P.; FINNEY, H. Developments in the assessment of glomerular filtration rate. **Clin. Chem. Acta**, v. 297, p. 55-66, 2000.

PRIEM, F. *et al.* B-Trace PROTEIN is not better than cystatin C as an indicator of reduced glomerular filtration rate. **Clin. Chem.**, v. 47, p. 2181, 2001.

RANDERS, E. *et al.* Serum cystatin C as a marker of the renal function. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, v. 58, p. 585-592, 1998.

RANDERS, E. *et al.* Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. **Clin. Nephrol.**, v. 54, p. 203-209, 2000.

RANDERS, E.; ERLANDSEN, E.J. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function: a review. **Clin. Chem. Lab. Med.**, v. 37, p. 389-395, 1999.

REIS, E.M.; MARGIS, R. Sugarcane phytocystatins: Identification, classification and expression pattern analysis. **Genet. Mol. Biol.**, v. 24, p. 1-4, 2001.

REIS, S.I. Glomerulonefrite difusa aguda. In: REIS, S.I.. **Nefrologia infantil**. 2. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1997a. p.376-379.

_____. Síndrome nefrótica na infância. In: REIS, S.I.. **Nefrologia infantil**. 2. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1997b. p.398-525.

REIS, S.I.; MORAES, C.A.P. Fisiologia renal – Provas da função renal. In: REIS, S.I. **Nefrologia infantil**. 2. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1997 p.12-27.

RIELLA, M.C.; PACHALY, M.A.; ZUNINO, S. Avaliação clínica e laboratorial da função renal. In: RIELLA, M.C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003 p. 267-293.

RISCH, L. *et al.* Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentration in renal transplant patients. **Clin. Chem.**, v. 47, n. 11, 2001.

RISCH, L.; BLUMBERG, A.; HUBER, A.R. Assessment of renal function in renal transplant patients using cystatin C. A comparison to other renal function markers and estimates. **Ren. Fail.**, v. 23, n. 3/4, p. 439-448, 2001.

_____. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 14, p. 1991-1996, 1999.

ROSNER, M.H.; BOLTON, W.K. Renal function testing. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 47, n. 1, p. 174-183, 2006.

SANTOS *et al.* Insuficiência renal aguda. In: RIELLA, M.C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003 p. 388-401.

SARNAK, M.J. *et al.* Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. **Ann. Intern. Med.**, v. 142, p. 497-505, 2005.

SCHVARTSMAN, B.G.S.; RAMOS, M.F. Glomerulopatias. In MARCONDES, E. *et al.* **Pediatria básica**. 9. ed. São Paulo: Sarvier, 2005. p. 349-362.

SCHWARTZ, G.J.; BRION, L.P.; SPITER, A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. **Pediatr. Clin. North Am.**, v. 34, n. 3, p. 571-590, 1987.

SEGURO, A.C.; YU, L. Filtração glomerular. In: RIELLA, M.C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003 p. 30-36.

SMITH, H.W. *et al.* Glomerular dynamics in the normal human kidney. **J. Clin. Invest.**, v. 19, p. 751, 1940.

SOLICHOVA, P. *et al.* Assessment of serum β -trace protein (BTP) measurement in the prediction of glomerular filtration rate. Comparison with serum cystatin C. **Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech Repub.**, v. 150, n. 1, p. 83-84, 2006.

STEVENS, L. A. *et al.* Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. **N. Engl. J. Med.**, v. 354, n. 23, p. 2473-2483, 2006.

STEVENS, L.A.; LEVEY, A. Measurement of kidney function. **Med. Clin. N. Am.**, v. 89, p. 457-473, 2005.

STICKLE, D. *et al.* Correlation of plasma concentration of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. **Clin. Chem.**, v. 44, p. 1334-1338, 1998.

STREVENS, H. *et al.* Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in pregnant and non-pregnant women. Indications of altered filtration process in pregnancy. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, v. 62, p. 141-148, 2002.

TAN, G.D. *et al.* Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 25, p. 2004-2009, 2002.

TIFFANY, O.T. Fluorimetria, nefelometria e turbidimetria. In: BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R. **Tietz fundamentos de química clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 70-80.

UHLMANN, E.J. *et al.* Reference intervals for plasma cystatin C in healthy volunteers and renal patients, as measured by the dade behring BN II system, and correlation with creatinine. **Clin. Chem.**, v. 47, n. 11, p. 2031-2033, 2001.

USLU, S. *et al.* Serum cystatin C and urinary enzymes as screening markers of renal dysfunction in diabetic patients. **J. Nephrol.**, v. 18, p. 559-567, 2005.

UZUN, H. *et al.* Serum cystatin C level as a potentially good marker for impaired kidney function. **Clin. Biochem.**, v. 38, p. 792-798, 2005.

VELDEE, M. S. Nutrição. In: BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R. **Tietz fundamentos de química clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 442-453.

VILLA, P. *et al.* Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. **Crit. Care**, v. 9, n. 2, p. R139-R143, 2005.

VINGE, E. *et al.* Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, n. 59, p. 587-592, 1999.

WASÉN, E. *et al.* Renal impairment associated with diabetes in the elderly. **Diabetes Care**, v. 27, p. 2648-2653, 2004.

WATANABE, S. *et al.* Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. **Hypertents Res.**, v. 26, p. 895-899, 2003.

WHELTON, A.; WATSON, A.J.; ROCK, R.C. Metabólitos nitrogenados e função renal. In: BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R. **Tietz fundamentos de química clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 552-574.

WHITE, C. *et al.* Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C based methods. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 16, p. 3763-3770, 2005.

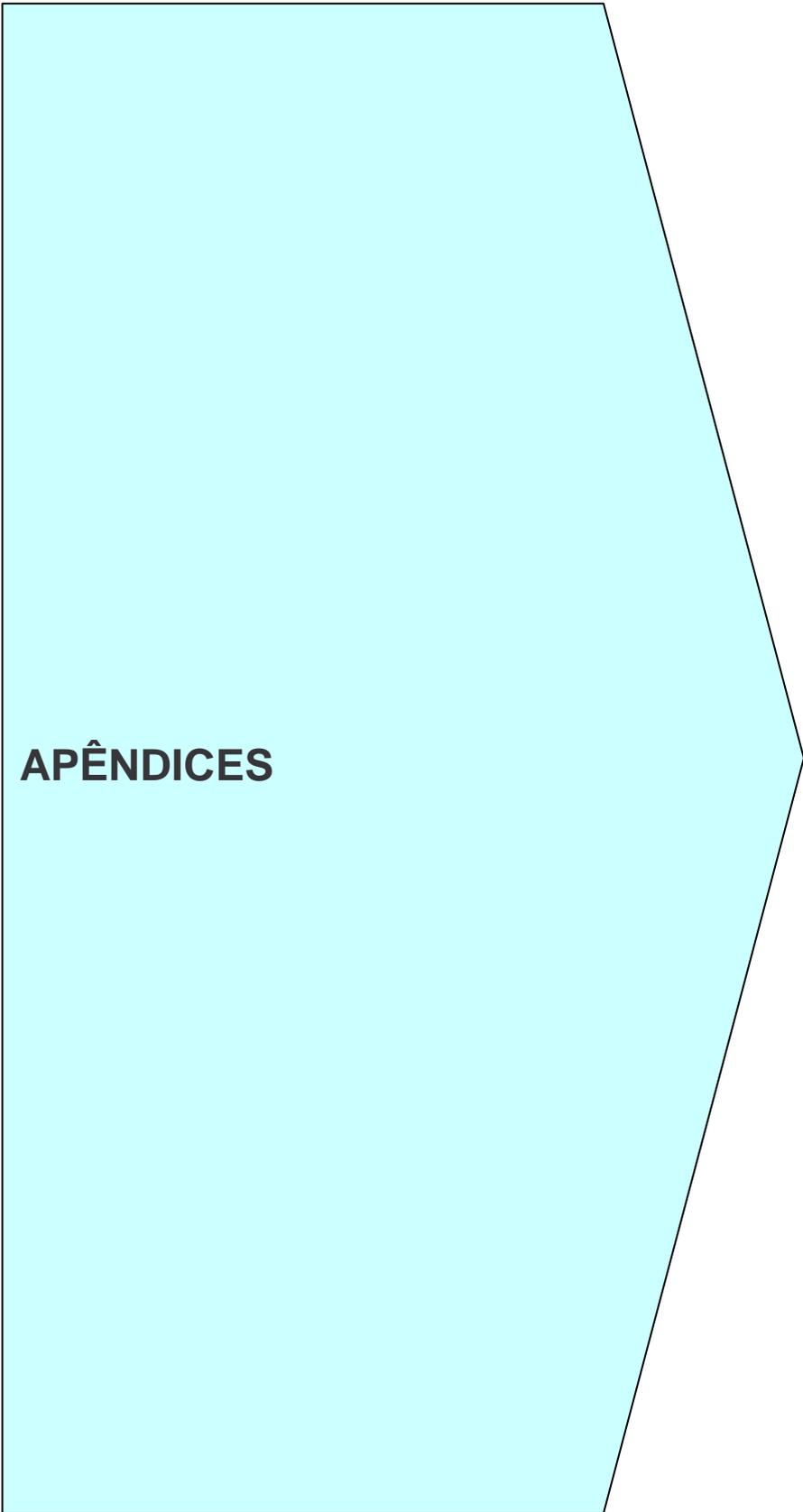
WILLEMS, H.L. *et al.* Is serum Cystatin C the marker of choice to predict glomerular filtration rate in paediatric patients? **Ann. Clin. Biochem.**, v. 40, p. 60-64, 2003.

WOITAS, R.P. *et al.* Low-molecular weight proteins as markers for glomerular filtration rate. **Clin. Chem.**, v. 47, p. 2179-2180, 2001.

YLINEN, A.E. *et al.* Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. **Pediatr. Nephrol.**, v. 13, p. 506-509, 1999.

ZAPPITELLI, M. *et al.* Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 48, n. 2, p. 221-230, 2006.

ZOCH-ZWIERZ, W. *et al.* Serum cystatin C concentration in children with urinary stones. **Pol. Merkuriusz Lek.**, v. 20, n. 120, p. 668-671, 2006.



APÊNDICES

Apêndice 1: Formulário da Pesquisa

Título da Pesquisa: "ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A CISTATINA C E A CREATININA NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO COMPORTAMENTO DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM CRIANÇAS PORTADORAS DE NEFROPATIAS".

I DADOS DO PACIENTE
1 Número do Paciente em Estudo: _____
2 Número do Prontuário: _____
3 NOME: _____
4 IDADE: _____ Data do Nascimento: ____/____/____
5 Sexo: () MASC. () FEM.
II DADOS CLINICOS
6. DOENÇA DE BASE: _____
7 E portador de: Mieloma Múltiplo () : Tumores Malignos () : Diabetes tipo 2 () : Disfunção da tireóide () : Hepatopatia Crônica () : Gravidez () : Hipertensão () : IRC () : Diálise ()
8. Uso de Imunossupressores () Qual a dose _____
III DADOS ANTROPOMÉTRICOS
9. Peso: _____kg
10. Altura: _____cm
IV DADOS LABORATORIAIS
11. Uréia: _____ mg/dL
12 Creatinina: _____ mg/dL
13 Cistatina C: _____ mg/l

APÊNDICE 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TÍTULO: “ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A CISTATINA C E A CREATININA NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO COMPORTAMENTO DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM CRIANÇAS PORTADORAS DE NEFROPATIAS”

OBJETIVO: Determinar o valor da Cistatina C sérica como diagnóstico precoce da Insuficiência Renal.

Eu, _____ pesquisadora do estudo necessito dos exames do seu filho/criança que serão realizados no laboratório do HIAS, para constar neste trabalho.

O seu filho/criança sob sua responsabilidade, está sendo convidado(a) a participar do referido estudo sem riscos e custos para você e a criança.

A importância desta pesquisa baseia-se na comparação entre a dosagem de Creatinina e Cistatina C para mostrar o valor da última (Cis-C) no diagnóstico precoce da Insuficiência Renal, o que trará benefícios para seu filho e outras crianças antecipando um tratamento adequado.

Portanto preciso do seu consentimento na participação do seu filho/criança, onde será necessário, além do exame físico habitual, com registro de peso e altura, colher sangue no braço para os exames de rotina, e deste sangue colhido fazer um novo exame (Cistatina – C). Informamos que não é obrigado(a) a participar do estudo e que a qualquer momento poderá desistir da sua participação sem que lhe cause nenhum prejuízo.

Os resultados dos exames serão utilizados apenas para pesquisa e serão divulgados em artigos científicos que contribuirão para melhorar o diagnóstico de doenças renais assim como o tratamento e qualidade de vida das crianças.

Neste projeto serão observados os termos da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Se necessário, pode entrar em contato com a pesquisadora Dra. **Vânia Feijó Cordeiro**, fones: 3261-3425/99695499.

Pesquisadora

Eu, _____, informo que fui esclarecida, e estando consciente dos objetivos deste estudo, concordo livremente em participar do mesmo.

Assinatura do responsável pela criança

Fortaleza, de de 2006.

Apêndice 3: Dados dos Pacientes Estudados

Dados dos pacientes portadores de doença renal

DADOS DO PACIENTE							DADOS ANTROPOMÉTRICOS		DADOS LABORATORIAIS							
NÚMERO	PRONT.	DATA DA COLETA	IDADE	DATA DO NASCIMENTO	SEXO	DOENÇA BASE	PESO (kg)	ALTURA (cm)	URÉIA (mg/dL)	CREATININA (mg/dL)	CISTATINA C (mg/L)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CREATININA (mL/min/1.73)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CISTATINA C (mL/min/1.73)	ALTURA (m)	(ALTURA) ² (m)	IMC
4	312296	03/02/06	4,4	13/09/01	M	(G) GNDA	16,00	104,00	27,00	0,30	0,64	190,67	141,70	1,04	1,08	14,8
8	312848	23/01/06	8,2	10/11/97	M	(G) GNDA	28,40	130,00	42,00	0,70	1,15	102,14	73,76	1,3	1,69	16,8
16	311330	20/02/06	10,6	26/07/95	F	(G) GNDA	29,30	140,00	17,00	0,50	0,82	154,00	108,07	1,4	1,96	14,9
17	311329	20/02/06	11,6	09/07/94	F	(G) GNDA	28,10	139,00	18,00	0,50	0,73	152,90	122,81	1,39	1,93	14,5
20	309936	02/03/06	6,4	04/10/99	M	(G) GNDA	20,80	113,00	26,00	0,50	0,69	124,30	130,60	1,13	1,28	16,3
25	312647	01/03/06	9,1	06/02/97	F	(G) GNDA	30,50	137,00	31,00	0,50	0,90	150,70	97,44	1,37	1,88	16,3
34	236371	15/02/06	14,6	22/06/91	M	(G) GNDA	92,50	174,00	22,00	0,60	0,83	203,00	106,63	1,74	3,03	30,6
55	313292	08/02/06	12,0	12/02/94	F	(G) GNDA	27,20	126,00	23,00	0,40	0,69	173,25	130,60	1,26	1,59	17,1
56	312855	23/01/06	6,5	08/08/99	M	(G) GNDA	18,40	113,00	33,00	0,80	1,23	77,69	68,22	1,13	1,28	14,4
58	312542	30/01/06	13,2	23/11/92	M	(G) GNDA	30,30	135,00	35,00	1,30	0,96	72,69	90,63	1,35	1,82	16,6
67	311745	16/03/06	7,3	30/11/98	M	(G) GNDA	21,00	117,00	19,00	0,30	0,89	214,50	98,67	1,17	1,37	15,3
68	294299	09/02/06	7,0	24/01/99	M	(G) GNDA	53,80	130,00	18,00	0,40	0,68	178,75	132,69	1,3	1,69	31,8
84	314438	23/03/06	10,5	06/09/95	M	(G) GNDA	32,50	131,00	23,00	0,30	0,73	240,17	122,81	1,31	1,72	18,9
97	310514	10/04/06	7,1	21/03/99	F	(G) GNDA	21,30	118,00	40,00	0,40	0,95	162,25	91,71	1,18	1,39	15,3
101	313021	27/03/06	9,4	22/10/96	F	(G) GNDA	40,80	118,00	29,00	0,40	0,90	162,25	97,44	1,18	1,39	29,3
103	277574	29/03/06	14,8	25/06/91	M	(G) GNDA	43,50	164,00	25,00	0,60	1,09	191,33	78,45	1,64	2,69	16,2
104	283186	03/04/06	13,3	26/12/92	M	(G) GNDA	54,50	156,00	26,00	0,70	0,89	156,00	98,67	1,56	2,43	22,4
112	315274	24/04/06	13,1	13/03/93	M	(G) GNDA	32,70	148,00	32,00	0,60	0,95	172,67	91,71	1,48	2,19	14,9
113	315151	19/04/06	8,0	16/04/98	F	(G) GNDA	23,80	116,00	24,00	0,60	0,84	106,33	105,22	1,16	1,35	17,7
114	315222	24/04/06	16,9	01/06/89	M	(G) GNDA	95,30	170,00	31,00	0,90	0,88	132,22	99,92	1,7	2,89	33,0
143	307063	17/05/06	7,4	11/01/99	F	(G) GNDA	24,40	126,00	26,00	0,40	0,83	173,25	106,63	1,26	1,59	15,4
149	267464	22/05/06	11,2	01/03/95	M	(G) GNDA	54,40	145,00	31,00	0,70	0,96	113,93	90,63	1,45	2,10	25,9
151	316184	24/05/06	9,4	28/12/96	M	(G) GNDA	26,10	133,00	34,00	0,60	0,97	121,92	89,58	1,33	1,77	14,8
156	295605	06/06/06	15,6	16/10/90	M	(G) GNDA	69,70	175,00	31,00	0,69	0,78	177,54	114,20	1,75	3,06	22,8
158	316559	05/06/06	12,3	18/02/94	M	(G) GNDA	29,20	136,00	67,00	1,20	1,15	79,33	73,76	1,36	1,85	15,8
162	313645	30/01/06	12,8	19/04/93	F	(G) GNDA	36,00	148,00	17,00	0,50	0,88	162,80	99,92	1,48	2,19	16,4
207	291909	19/06/06	11,5	07/12/94	M	(G) GNDA	40,80	141,00	25,00	0,40	0,77	193,88	115,83	1,41	1,99	20,5
213	269059	26/06/06	13,7	19/10/92	M	(G) GNDA	60,80	157,00	20,70	0,48	1,04	228,96	82,78	1,57	2,46	24,7
238	290631	28/03/06	13,1	03/03/93	F	(G) GNDA	25,60	130,00	51,00	0,50	1,24	143,00	67,57	1,3	1,69	15,1

DADOS DO PACIENTE							DADOS ANTROPOMÉTRICOS		DADOS LABORATORIAIS							
NÚMERO	PRONT.	DATA DA COLETA	IDADE	DATA DO NASCIMENTO	SEXO	DOENÇA BASE	PESO (kg)	ALTURA (cm)	URÉIA (mg/dL)	CREATININA (mg/dL)	CISTATINA C (mg/L)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CREATININA (mL/min/1.73)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CISTATINA C (mL/min/1.73)	ALTURA (m)	(ALTURA) ² (m)	IMC
29	310426	23/02/06	12,8	23/05/93	M	(G) SN	32,70	136,00	34,00	0,70	1,26	136,00	66,32	1,36	1,85	17,7
61	299709	06/02/06	10,8	20/04/95	F	(G) SN	26,20	118,00	31,70	0,30	1,36	216,33	60,60	1,18	1,39	18,8
82	293243	15/03/06	4,8	01/06/01	F	(G) SN	15,30	95,00	23,00	0,30	0,63	174,17	144,13	0,95	0,90	17,0
91	262098	14/03/06	7,8	12/06/98	M	(G) SN	25,00	127,00	31,00	0,50	0,76	139,70	117,51	1,27	1,61	15,5
119	292056	27/03/06	15,0	02/04/91	F	(G) SN	34,90	130,00	30,00	1,15	2,52	62,17	27,41	1,3	1,69	20,7
120	304195	10/04/06	2,6	13/09/03	F	(G) SN	15,80	91,00	43,00	0,40	1,75	125,13	44,53	0,91	0,83	19,1
121	248240	19/01/06	7,6	02/06/98	F	(G) SN	27,20	128,00	25,00	0,90	1,39	78,22	59,04	1,28	1,64	16,6
122	274339	09/02/06	10,7	05/06/95	M	(G) SN	23,80	123,00	60,00	0,90	1,99	75,17	37,78	1,23	1,51	15,7
123	227469	03/02/06	10,2	21/11/95	M	(G) SN	59,70	130,00	32,00	0,40	0,73	178,75	122,81	1,3	1,69	35,3
124	306994	23/01/06	11,7	18/05/94	F	(G) SN	49,40	150,00	39,00	1,00	1,35	82,50	61,13	1,5	2,25	22,0
125	258139	20/01/06	13,9	05/03/92	F	(G) SN	33,70	135,00	21,00	0,60	1,19	123,75	70,90	1,35	1,82	18,5
126	305679	26/01/06	8,3	06/10/97	F	(G) SN	24,40	119,00	26,00	0,40	0,78	163,63	114,20	1,19	1,42	17,2
127	311913	02/02/06	3,7	29/05/02	M	(G) SN	16,70	101,00	28,00	0,40	0,86	138,88	102,51	1,01	1,02	16,4
128	288655	08/02/06	6,3	17/10/99	M	(G) SN	19,40	115,00	25,00	0,30	0,65	210,83	139,34	1,15	1,32	14,7
130	252138	02/03/06	14,8	08/05/91	F	(G) SN	41,00	142,00	34,00	1,46	1,77	53,49	43,90	1,42	2,02	20,3
131	311344	01/02/06	6,2	27/11/99	F	(G) SN	17,30	111,00	16,00	0,40	0,81	152,63	109,55	1,11	1,23	14,0
132	302901	13/03/06	3,5	03/09/02	M	(G) SN	17,40	100,00	36,00	0,40	0,93	137,50	93,93	1	1,00	17,4
133	274932	06/01/06	8,5	04/07/97	M	(G) SN	42,00	136,00	41,00	0,90	1,18	83,11	71,59	1,36	1,85	22,7
134	222322	14/03/06	14,6	12/08/91	M	(G) SN	52,00	165,00	17,00	0,50	0,77	231,00	115,83	1,65	2,72	19,1
135	308483	14/03/06	13,5	21/09/92	F	(G) SN	84,30	155,00	25,30	0,46	1,13	185,33	75,27	1,55	2,40	35,1
136	304442	14/03/06	17,1	08/02/89	F	(G) SN	55,60	160,00	52,00	0,90	1,64	97,78	48,29	1,6	2,56	21,7
142	285408	15/02/06	12,2	28/11/93	M	(G) SN	32,20	136,00	33,00	1,00	1,51	95,20	53,44	1,36	1,85	17,4
152	307194	04/05/06	11,9	08/06/94	M	(G) SN	32,00	134,00	15,45	0,41	0,89	179,76	98,67	1,34	1,80	17,8
153	225324	06/06/06	15,5	21/11/90	M	(G) SN	43,10	148,00	10,60	0,69	0,78	150,14	114,20	1,48	2,19	19,7
161	285669	15/05/06	12,4	29/12/93	M	(G) SN	37,20	148,00	22,60	0,41	0,61	252,68	149,23	1,48	2,19	17,0
165	315823	15/05/06	16,5	14/11/89	M	(G) SN	63,70	165,00	14,40	0,59	0,86	195,76	102,51	1,65	2,72	23,4
172	310894	01/06/06	11,7	28/09/94	M	(G) SN	30,30	133,00	23,00	0,50	0,81	146,30	109,55	1,33	1,77	17,1
176	296297	25/04/06	3,4	06/12/02	F	(G) SN	15,20	91,00	13,30	2,51	5,96	19,94	4,96	0,91	0,83	18,4
187	286836	27/04/06	6,5	07/11/99	M	(G) SN	24,20	122,00	14,00	0,30	0,75	223,67	119,23	1,22	1,49	16,3
191	132009	27/03/06	15,3	10/12/90	M	(G) SN	30,90	143,00	83,00	7,40	6,78	13,53	2,97	1,43	2,04	15,1

DADOS DO PACIENTE							DADOS ANTROPOMÉTRICOS		DADOS LABORATORIAIS							
NÚMERO	PRONT.	DATA DA COLETA	IDADE	DATA DO NASCIMENTO	SEXO	DOENÇA BASE	PESO (kg)	ALTURA (cm)	URÉIA (mg/dL)	CREATININA (mg/dL)	CISTATINA C (mg/L)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CREATININA (mL/min/1.73)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CISTATINA C (mL/min/1.73)	ALTURA (m)	(ALTURA) ² (m)	IMC
193	165085	08/06/06	14,0	14/06/92	M	(G) SN	40,60	150,00	16,00	0,40	0,67	262,50	134,84	1,5	2,25	18,0
199	148170	03/07/06	16,0	17/07/90	F	(G) SN	49,20	162,00	21,30	0,42	0,88	212,14	99,92	1,62	2,62	18,7
200	184579	18/04/06	15,8	16/06/90	F	(G) SN	53,40	157,00	12,50	0,54	0,93	159,91	93,93	1,57	2,46	21,7
202	299292	13/06/06	5,7	15/10/00	M	(G) SN	12,30	98,00	53,00	0,80	2,22	67,38	32,67	0,98	0,96	12,8
204	283222	24/04/06	11,9	06/06/94	F	(G) SN	38,40	136,00	32,00	0,70	1,33	106,86	62,22	1,36	1,85	20,8
209	300351	29/06/06	14,8	24/09/91	F	(G) SN	46,80	156,00	22,40	0,35	0,95	245,14	91,71	1,56	2,43	19,2
211	271295	28/06/06	7,8	27/08/98	F	(G) SN	33,65	130,00	25,00	0,33	0,74	216,67	121,00	1,3	1,69	19,9
215	317187	13/07/06	11,7	15/10/94	M	(G) SN	24,20	123,00	32,80	0,73	1,58	92,67	50,56	1,23	1,51	16,0
217	312547	17/02/06	12,9	09/04/93	F	(G) SN	38,00	152,00	18,00	0,30	0,62	278,67	146,64	1,52	2,31	16,4
221	169220	23/03/06	12,5	07/10/93	M	(G) SN	35,00	140,00	29,00	0,40	0,72	245,00	124,68	1,4	1,96	17,9
232	310967	09/01/06	2,1	16/11/03	M	(G) SN	12,90	88,00	47,00	0,90	0,84	53,78	105,22	0,88	0,77	16,7
246	305073	20/06/06	13,3	04/03/93	M	(G) SN	47,20	150,00	15,00	0,60	0,83	175,00	106,63	1,5	2,25	21,0
18	275830	17/02/06	4,1	14/01/02	M	(T) ATR	11,82	83,00	20,00	0,40	1,19	114,13	70,90	0,83	0,69	17,2
107	297976	06/02/06	2,4	13/09/03	M	(T) ATR	9,15	70,00	64,80	0,40	2,10	96,25	35,20	0,7	0,49	18,7
111	276813	18/04/06	7,1	26/02/99	F	(T) ATR	19,60	105,00	21,00	0,40	1,04	144,38	82,78	1,05	1,10	17,8
139	258405	03/04/06	13,7	19/07/92	F	(T) ATR	63,20	158,00	25,00	0,60	0,66	144,83	137,05	1,58	2,50	25,3
145	300918	03/05/06	2,1	10/03/04	F	(T) ATR	10,50	79,00	28,20	0,37	1,30	117,43	63,92	0,79	0,62	16,8
190	247512	20/06/06	6,1	10/05/00	M	(T) ATR	18,60	108,00	22,00	0,40	0,85	148,50	103,85	1,08	1,17	15,9
201	297976	24/04/06	2,6	13/09/03	M	(T) ATR	9,15	70,00	66,00	0,60	1,67	64,17	47,22	0,7	0,49	18,7
7	254167	25/01/06	9,7	08/05/96	F	(T) ATR	27,50	138,00	14,00	0,50	0,82	151,80	108,07	1,38	1,90	14,4
35	307428	14/03/06	10,6	15/08/95	F	(T) ATR	15,80	107,00	22,00	0,40	0,94	147,13	92,81	1,07	1,14	13,8
36	309478	14/02/06	9,4	25/09/96	F	(T) ATR	20,00	101,00	10,00	0,30	0,80	185,17	111,06	1,01	1,02	19,6
72	254167	14/03/06	9,9	08/05/96	F	(T) ATR	27,80	140,00	16,00	0,40	0,88	192,50	99,92	1,4	1,96	14,2
108	282404	17/04/06	5,0	21/04/01	F	(T) ATR	13,30	88,00	7,74	0,50	1,22	96,80	68,87	0,88	0,77	17,2
30	278205	08/03/06	3,9	21/04/02	M	(T) Sd. Bartter	11,80	91,00	32,40	0,57	1,37	87,81	60,07	0,91	0,83	14,2
163	276089	22/05/06	4,5	06/12/01	F	(T) Sd. Bartter	15,40	101,00	29,60	0,52	1,20	106,83	70,21	1,01	1,02	15,1
164	233389	17/05/06	7,1	09/04/99	F	(T) Sd. Bartter	18,80	114,00	22,40	0,53	0,89	118,30	98,67	1,14	1,30	14,5

DADOS DO PACIENTE							DADOS ANTROPOMÉTRICOS		DADOS LABORATORIAIS							
NÚMERO	PRONT.	DATA DA COLETA	IDADE	DATA DO NASCIMENTO	SEXO	DOENÇA BASE	PESO (kg)	ALTURA (cm)	URÉIA (mg/dL)	CREATININA (mg/dL)	CISTATINA C (mg/L)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CREATININA (mL/min/1.73)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CISTATINA C (mL/min/1.73)	ALTURA (m)	(ALTURA) ² (m)	IMC
37	303102	09/02/06	6,6	02/07/99	F	(T) Tubulopatia Complexa	10,60	78,00	93,00	1,64	4,37	26,16	10,94	0,78	0,61	17,4
64	309696	06/02/06	10,6	27/06/95	F	Agnesia Renal	47,40	141,00	19,00	0,40	0,78	193,88	114,20	1,41	1,99	23,8
105	285569	29/03/06	8,0	13/04/98	M	Agnesia Renal	23,20	100,00	20,00	0,40	0,92	137,50	95,07	1	1,00	23,2
147	275834	05/05/06	4,0	02/05/02	M	Agnesia Renal	14,20	96,00	16,00	0,40	0,76	132,00	117,51	0,96	0,92	15,4
38	246088	15/02/06	8,6	20/07/97	M	Atrofia Renal Esquerda	22,20	122,00	24,00	0,40	1,64	167,75	48,29	1,22	1,49	14,9
85	267994	24/03/06	11,1	24/02/95	M	Atrofia Renal Esquerda	39,80	149,00	30,00	0,50	1,03	163,90	83,69	1,49	2,22	17,9
3	239935	03/02/06	6,1	24/12/99	M	BN	25,30	115,00	31,00	0,60	0,69	105,42	130,60	1,15	1,32	19,1
22	173510	25/01/06	11,7	05/05/94	F	BN	36,00	127,00	30,00	0,60	1,05	116,42	81,88	1,27	1,61	22,3
24	246908	13/03/06	5,8	30/05/00	F	BN	20,00	115,00	31,00	0,30	0,58	210,83	157,54	1,15	1,32	15,1
43	174117	31/01/06	10,8	28/03/95	M	BN	25,70	128,00	111,00	5,40	4,25	13,04	11,58	1,28	1,64	15,7
48	254708	10/01/06	8,5	25/06/97	M	BN	28,50	131,00	55,00	1,10	1,36	65,50	60,60	1,31	1,72	16,6
54	126298	30/01/06	15,3	10/10/90	M	BN	49,00	167,00	30,00	0,30	0,70	389,67	128,57	1,67	2,79	17,6
63	143619	08/02/06	17,2	12/12/88	M	BN	50,20	166,00	29,50	0,67	0,78	173,43	114,20	1,66	2,76	18,2
65	280500	26/01/06	10,9	15/02/95	F	BN	23,70	130,00	81,00	2,50	3,79	28,60	14,38	1,3	1,69	14,0
76	286882	14/03/06	8,1	13/02/98	M	BN	16,10	125,00	24,00	0,30	0,60	229,17	151,91	1,25	1,56	10,3
78	234125	15/03/06	8,1	09/02/98	M	BN	20,00	110,00	24,00	0,30	0,72	201,67	124,68	1,1	1,21	16,5
87	285468	13/01/06	2,7	24/04/03	M	BN	16,00	110,00	19,00	0,40	0,69	151,25	130,60	1,1	1,21	13,2
88	235142	14/03/06	6,6	15/08/99	F	BN	22,00	110,00	49,00	0,50	0,97	121,00	89,58	1,1	1,21	18,2
90	253628	17/01/06	6,7	09/05/99	F	BN	13,00	97,00	72,00	1,90	3,30	28,08	18,22	0,97	0,94	13,8
92	273504	09/01/06	3,5	27/06/02	F	BN	17,00	100,00	37,00	0,60	0,69	91,67	130,60	1	1,00	17,0
159	283833	22/05/06	3,0	08/05/03	F	BN	11,60	87,00	22,00	0,40	0,70	119,63	128,57	0,87	0,76	15,3
167	301278	10/05/06	17,5	31/10/88	F	BN	31,50	144,00	36,00	0,70	1,71	113,14	45,84	1,44	2,07	15,2
170	235557	28/04/06	6,7	30/08/99	F	BN	15,10	98,00	21,00	0,30	0,80	179,67	111,06	0,98	0,96	15,7
174	158052	29/03/06	12,7	03/07/93	F	BN	28,30	129,00	96,00	3,70	4,75	19,18	9,15	1,29	1,66	17,0
175	141393	26/05/06	14,1	04/04/92	F	BN	35,60	160,00	15,00	0,50	0,82	176,00	108,07	1,6	2,56	13,9
182	224323	06/04/06	7,4	29/10/98	M	BN	16,80	100,00	53,00	0,70	1,56	78,57	51,36	1	1,00	16,8
194	179056	19/06/06	10,8	18/09/95	F	BN	22,00	120,00	45,00	0,80	2,01	82,50	37,29	1,2	1,44	15,3
205	237597	28/06/06	6,7	26/10/99	F	BN	17,50	110,00	20,40	0,33	0,73	183,33	122,81	1,1	1,21	14,5
206	223113	23/05/06	8,9	01/07/97	F	BN	31,40	133,00	22,80	0,40	0,94	182,88	92,81	1,33	1,77	17,8

DADOS DO PACIENTE							DADOS ANTROPOMÉTRICOS		DADOS LABORATORIAIS							
NÚMERO	PRONT.	DATA DA COLETA	IDADE	DATA DO NASCIMENTO	SEXO	DOENÇA BASE	PESO (kg)	ALTURA (cm)	URÉIA (mg/dL)	CREATININA (mg/dL)	CISTATINA C (mg/L)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CREATININA (mL/min/1.73)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CISTATINA C (mL/min/1.73)	ALTURA (m)	(ALTURA) ² (m)	IMC
223	143948	26/04/06	13,6	11/09/92	F	BN	25,20	111,00	31,00	0,50	1,88	122,10	40,66	1,11	1,23	20,5
225	97517	24/04/06	17,7	25/08/88	F	BN	40,00	159,00	23,00	0,40	0,72	218,63	124,68	1,59	2,53	15,8
243	182013	30/03/06	10,3	31/12/95	F	BN	29,40	120,00	21,00	0,30	0,77	220,00	115,83	1,2	1,44	20,4
250	219865	20/02/06	16,5	20/08/89	F	BN	40,10	130,00	36,00	1,25	2,01	57,20	37,29	1,3	1,69	23,7
252	270257	14/08/06	4,8	03/11/01	M	BN	13,00	93,00	32,00	0,50	0,91	102,30	96,25	0,93	0,86	15,0
254	304849	09/08/06	7,3	26/04/99	F	BN	17,90	106,00	35,00	0,40	0,79	145,75	112,61	1,06	1,12	15,9
11	266205	06/02/06	11,5	08/08/94	M	Estenose JUP	48,80	153,00	29,00	0,50	0,84	168,30	105,22	1,53	2,34	20,8
189	286230	17/01/06	2,5	04/07/03	M	Extrofia da bexiga	14,10	85,00	24,00	0,60	0,96	77,92	90,63	0,85	0,72	19,5
9	271234	17/01/06	15,5	08/07/90	M	Hematúria	59,00	172,00	16,00	0,80	0,85	150,50	103,85	1,72	2,96	19,9
13	246186	20/02/06	12,7	04/06/93	M	Hematúria	50,00	145,00	28,00	0,60	0,66	169,17	137,05	1,45	2,10	23,8
19	298261	21/02/06	13,5	08/08/92	M	Hematúria	31,70	141,00	16,00	0,60	0,79	164,50	112,61	1,41	1,99	15,9
21	173032	13/03/06	15,9	03/05/90	M	Hematúria	43,00	153,00	29,00	0,60	1,05	178,50	81,88	1,53	2,34	18,4
40	310601	08/08/06	9,7	14/11/96	F	Hematúria	24,00	126,00	35,00	0,39	0,79	177,69	112,61	1,26	1,59	15,1
41	220785	07/02/06	15,0	04/02/91	F	Hematúria	52,10	159,00	21,00	0,50	0,60	174,90	151,91	1,59	2,53	20,6
47	312722	18/01/06	5,1	28/11/00	M	Hematúria	19,50	110,00	22,00	0,50	0,77	121,00	115,83	1,1	1,21	16,1
52	310601	19/01/06	9,2	14/11/96	F	Hematúria	22,10	123,00	27,00	0,60	0,84	112,75	105,22	1,23	1,51	14,6
60	298879	09/02/06	14,3	26/10/91	M	Hematúria	42,00	151,00	21,00	0,50	0,94	211,40	92,81	1,51	2,28	18,4
69	313311	08/02/06	3,4	17/09/02	F	Hematúria	10,00	105,00	29,00	0,30	0,84	192,50	105,22	1,05	1,10	9,1
74	237733	27/03/06	15,6	13/08/90	F	Hematúria	36,40	146,00	19,00	0,40	0,79	200,75	112,61	1,46	2,13	17,1
83	314444	23/03/06	13,0	24/03/93	M	Hematúria	55,10	157,00	14,00	0,50	0,98	219,80	88,55	1,57	2,46	22,4
96	302997	03/04/06	4,0	15/04/02	M	Hematúria	16,70	101,00	21,00	0,40	0,83	138,88	106,63	1,01	1,02	16,4
99	314647	30/03/06	7,4	20/11/98	M	Hematúria	38,50	128,00	20,00	0,40	0,92	176,00	95,07	1,28	1,64	23,5
115	311339	19/04/06	8,9	10/06/97	F	Hematúria	25,30	126,00	15,00	0,40	0,75	173,25	119,23	1,26	1,59	15,9
129	317867	17/08/06	15,9	12/09/90	M	Hematúria	47,00	162,00	26,00	0,80	0,85	141,75	103,85	1,62	2,62	17,9
141	314794	05/04/06	9,2	06/02/97	M	Hematúria	24,30	126,00	34,00	0,40	0,87	173,25	101,20	1,26	1,59	15,3
144	314528	16/05/06	4,0	22/05/02	M	Hematúria	15,90	96,00	16,00	0,40	0,87	132,00	101,20	0,96	0,92	17,3
150	316238	25/05/06	6,1	20/04/00	M	Hematúria	23,70	118,00	21,00	0,50	0,68	129,80	132,69	1,18	1,39	17,0
188	287721	05/04/06	14,8	22/06/91	F	Hematúria	55,80	150,00	21,00	0,60	0,66	137,50	137,05	1,5	2,25	24,8
196	145183	27/03/06	16,6	27/08/89	M	Hematúria	51,80	166,00	15,30	0,37	0,92	314,05	95,07	1,66	2,76	18,8
208	315596	23/06/06	11,4	11/02/95	F	Hematúria	38,80	153,00	21,00	0,30	0,83	280,50	106,63	1,53	2,34	16,6
219	189169	04/07/06	14,8	05/09/91	M	Hematúria	47,70	162,00	17,60	0,52	0,74	218,08	121,00	1,62	2,62	18,2

DADOS DO PACIENTE							DADOS ANTROPOMÉTRICOS		DADOS LABORATORIAIS							
NÚMERO	PRONT.	DATA DA COLETA	IDADE	DATA DO NASCIMENTO	SEXO	DOENÇA BASE	PESO (kg)	ALTURA (cm)	URÉIA (mg/dL)	CREATININA (mg/dL)	CISTATINA C (mg/L)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CREATININA (mL/min/1.73)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CISTATINA C (mL/min/1.73)	ALTURA (m)	(ALTURA) ² (m)	IMC
226	299648	26/07/06	3,1	26/06/03	F	Hematúria	13,90	98,00	33,00	0,20	0,83	269,50	106,63	0,98	0,96	14,5
228	297574	02/08/06	6,5	20/02/00	M	Hematúria	14,00	100,00	27,90	0,42	0,83	130,95	106,63	1	1,00	14,0
234	305447	25/07/06	14,7	08/11/91	F	Hematúria	42,00	164,00	27,60	0,49	0,82	185,22	108,07	1,64	2,69	15,6
245	315671	26/07/06	8,9	17/09/97	F	Hematúria	24,30	128,00	28,10	0,42	0,83	166,43	106,63	1,28	1,64	14,8
247	308330	31/05/06	9,4	27/12/96	F	Hematúria	31,40	131,00	19,00	0,70	0,89	102,93	98,67	1,31	1,72	18,3
2	318327	03/08/06	12,8	30/09/93	F	Hidronefrose	34,50	148,00	28,60	0,27	0,96	301,48	90,63	1,48	2,19	15,8
14	222255	20/02/06	7,5	26/08/98	F	Hidronefrose	35,00	130,00	32,00	0,60	0,96	119,17	90,63	1,3	1,69	20,7
23	298913	07/03/06	12,8	27/05/93	F	Hidronefrose	48,40	149,00	14,00	0,68	1,15	120,51	73,76	1,49	2,22	21,8
31	196605	14/02/06	9,4	08/09/96	M	Hidronefrose	24,00	127,00	68,30	1,24	2,11	56,33	34,97	1,27	1,61	14,9
46	297367	13/01/06	13,6	18/06/92	M	Hidronefrose	42,20	138,00	102,00	4,10	2,94	23,56	21,86	1,38	1,90	22,2
59	129147	23/01/06	17,3	20/10/88	M	Hidronefrose	78,20	161,00	105,00	3,60	3,64	31,31	15,44	1,61	2,59	30,2
95	290609	10/04/06	8,8	05/06/97	F	Hidronefrose	27,10	137,00	28,00	0,50	0,83	150,70	106,63	1,37	1,88	14,4
98	269136	10/04/06	11,6	16/09/94	M	Hidronefrose	37,90	151,00	21,00	0,60	0,93	138,42	93,93	1,51	2,28	16,6
100	282421	27/03/06	3,1	25/02/03	M	Hidronefrose	15,70	100,00	22,00	0,30	1,04	183,33	82,78	1	1,00	15,7
110	287452	17/04/06	14,7	27/07/91	M	Hidronefrose	44,30	146,00	28,00	0,90	1,34	113,56	61,67	1,46	2,13	20,8
116	311453	19/04/06	8,1	08/03/98	M	Hidronefrose	21,60	125,00	26,00	0,60	1,24	114,58	67,57	1,25	1,56	13,8
166	315801	11/05/06	8,1	10/04/98	F	Hidronefrose	20,40	125,00	27,00	0,60	0,83	114,58	106,63	1,25	1,56	13,1
173	121969	24/04/06	15,9	13/06/90	M	Hidronefrose	40,10	165,00	68,00	0,80	1,05	144,38	81,88	1,65	2,72	14,7
185	131073	06/03/06	17,2	23/12/88	M	Hidronefrose	50,10	161,00	65,00	1,70	2,70	66,29	24,82	1,61	2,59	19,3
198	133369	21/06/06	15,1	23/05/91	F	Hidronefrose	46,20	151,00	27,00	0,70	0,94	118,64	92,81	1,51	2,28	20,3
220	124776	20/02/06	16,2	21/12/89	F	Hidronefrose	52,51	165,00	19,00	0,80	0,99	113,44	87,54	1,65	2,72	19,3
224	179909	21/06/06	13,3	19/03/93	M	Hidronefrose	73,90	159,00	24,00	0,70	1,03	159,00	83,69	1,59	2,53	29,2
227	294026	31/07/06	13,0	17/08/93	M	Hidronefrose	38,00	140,00	27,00	0,60	0,93	163,33	93,93	1,4	1,96	19,4
230	315465	26/07/06	3,2	19/05/03	F	Hidronefrose	14,00	105,00	23,80	0,33	0,79	176,61	112,61	1,05	1,10	12,7
236	267003	24/07/06	4,7	26/11/01	M	Hidronefrose	15,10	110,00	30,00	0,30	0,78	201,67	114,20	1,1	1,21	12,5
241	182709	31/07/06	16,2	10/05/90	F	Hidronefrose	40,30	159,00	23,00	0,50	0,79	174,90	112,61	1,59	2,53	15,9
242	235325	08/08/06	10,0	23/08/96	M	Hidronefrose	35,00	142,00	44,30	0,16	0,83	488,13	106,63	1,42	2,02	17,4
249	211409	07/06/06	8,9	24/07/97	F	Hidronefrose	31,80	131,00	21,00	0,60	0,83	120,08	106,63	1,31	1,72	18,5
251	243828	17/08/06	12,3	07/05/94	M	Hidronefrose	48,20	163,00	33,00	0,80	1,01	142,63	85,58	1,63	2,66	18,1
255	315223	03/08/06	12,9	27/09/93	M	Hidronefrose	32,40	149,00	8,13	0,20	0,91	521,50	96,25	1,49	2,22	14,6
117	296359	25/04/06	15,5	14/10/90	F	Hipoplasia Renal D	65,50	165,00	34,00	1,00	1,51	90,75	53,44	1,65	2,72	24,1

DADOS DO PACIENTE							DADOS ANTROPOMÉTRICOS		DADOS LABORATORIAIS							
NÚMERO	PRONT.	DATA DA COLETA	IDADE	DATA DO NASCIMENTO	SEXO	DOENÇA BASE	PESO (kg)	ALTURA (cm)	URÉIA (mg/dL)	CREATININA (mg/dL)	CISTATINA C (mg/L)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CREATININA (mL/min/1.73)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CISTATINA C (mL/min/1.73)	ALTURA (m)	(ALTURA) ² (m)	IMC
140	313762	13/03/06	13,1	07/02/93	M	IRA	44,80	137,00	35,00	0,50	1,08	191,80	79,29	1,37	1,88	23,9
155	294056	13/06/06	7,9	18/07/98	M	IRA	18,00	111,00	29,30	0,46	1,39	132,72	59,04	1,11	1,23	14,6
218	289734	22/02/06	8,2	19/12/97	M	IRA	34,90	132,00	21,00	0,40	1,02	181,50	84,63	1,32	1,74	20,0
222	167756	24/05/06	13,4	12/01/93	M	IRA	25,10	135,00	33,90	0,59	0,77	160,17	115,83	1,35	1,82	13,8
6	307752	23/02/06	2,7	09/06/03	M	IRC	11,80	86,50	51,60	1,20	3,01	39,65	21,08	0,865	0,75	15,8
42	278504	07/02/06	3,3	09/10/02	F	IRC	8,55	108,00	126,00	1,79	4,84	33,18	8,77	1,08	1,17	7,3
51	301554	25/01/06	4,7	14/05/01	M	IRC	9,30	84,00	78,00	1,20	2,93	38,50	21,97	0,84	0,71	13,2
70	298726	15/03/06	11,0	10/03/95	F	IRC	27,70	121,00	55,60	2,33	3,67	28,56	15,22	1,21	1,46	18,9
75	210612	15/03/06	8,7	06/07/97	M	IRC	15,00	109,00	54,60	1,35	2,53	44,41	27,26	1,09	1,19	12,6
86	257872	24/03/06	6,9	16/04/99	M	IRC	16,90	101,00	13,00	2,20	3,39	25,25	17,43	1,01	1,02	16,6
94	300498	07/04/06	2,6	16/09/03	F	IRC	11,10	88,00	47,00	0,40	1,43	121,00	57,07	0,88	0,77	14,3
177	296657	23/05/06	14,4	11/01/92	F	IRC	37,50	140,00	63,00	2,30	3,09	33,48	20,24	1,4	1,96	19,1
178	302850	06/01/06	15,6	25/05/90	M	IRC	34,60	155,00	10,50	12,70	5,48	8,54	6,40	1,55	2,40	14,4
179	305710	07/04/06	1,8	04/07/04	M	IRC	10,20	76,00	21,00	0,40	1,79	104,50	43,28	0,76	0,58	17,7
180	234811	22/05/06	6,9	07/07/99	M	IRC	10,00	77,00	46,90	0,93	3,49	45,54	16,60	0,77	0,59	16,9
181	266827	24/05/06	15,9	17/06/90	M	IRC	42,70	156,00	69,30	2,00	3,52	54,60	16,36	1,56	2,43	17,5
216	283341	13/01/06	12,8	01/04/93	F	IRC	34,00	139,00	92,00	9,10	6,03	8,40	4,77	1,39	1,93	17,6
253	293259	22/06/06	5,5	01/01/01	M	IRC	17,80	114,00	98,30	0,69	2,31	90,87	30,95	1,14	1,30	13,7
195	145817	26/04/06	14,3	25/01/92	M	IRC	29,40	127,00	129,00	4,60	5,25	19,33	7,18	1,27	1,61	18,2
15	310649	21/02/06	3,2	14/12/02	F	ITU	22,50	108,00	26,00	0,60	0,83	99,00	106,63	1,08	1,17	19,3
26	313760	23/02/06	2,4	06/10/03	F	ITU	10,00	85,00	37,00	0,30	0,95	155,83	91,71	0,85	0,72	13,8
50	325151	13/01/06	3,0	31/01/03	M	ITU	33,20	110,00	19,00	0,70	0,91	86,43	96,25	1,1	1,21	27,4
53	244234	30/01/06	6,5	06/08/99	M	ITU	18,70	116,00	25,00	0,50	1,28	127,60	65,10	1,16	1,35	13,9
57	308297	10/01/06	13,4	12/08/92	M	ITU	29,10	141,00	18,00	0,60	0,72	164,50	124,68	1,41	1,99	14,6
66	312751	19/01/06	10,5	14/07/95	F	ITU	33,10	107,00	28,00	0,60	0,74	98,08	121,00	1,07	1,14	28,9
80	314298	17/03/06	8,8	07/06/97	F	ITU	24,90	124,00	27,00	0,30	0,71	227,33	126,59	1,24	1,54	16,2
89	295602	15/03/06	12,8	13/06/93	F	ITU	75,65	159,00	20,00	0,65	1,07	134,54	80,14	1,59	2,53	29,9
102	314605	29/03/06	3,3	19/12/02	F	ITU	18,10	100,00	21,00	0,30	0,77	183,33	115,83	1	1,00	18,1
118	266979	19/04/06	14,1	16/03/92	F	ITU	65,80	163,00	37,00	0,70	1,05	128,07	81,88	1,63	2,66	24,8
146	298637	17/05/06	10,6	25/10/95	F	ITU	22,70	120,00	25,10	0,46	0,95	143,48	91,71	1,2	1,44	15,8
229	312249	02/08/06	3,6	10/01/03	F	ITU	16,20	101,00	28,00	0,40	0,63	138,88	144,13	1,01	1,02	15,9

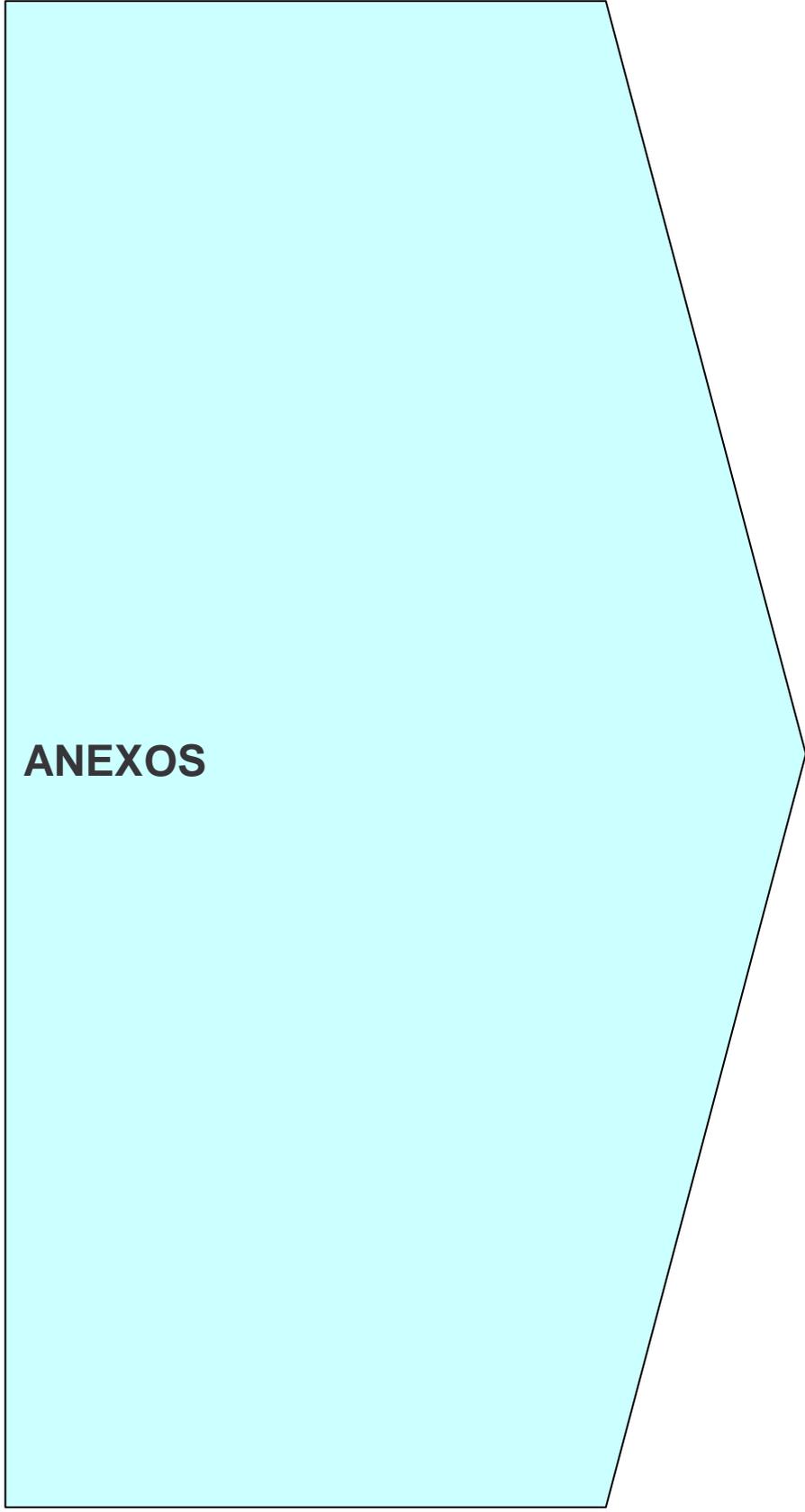
DADOS DO PACIENTE							DADOS ANTROPOMÉTRICOS		DADOS LABORATORIAIS							
NÚMERO	PRONT.	DATA DA COLETA	IDADE	DATA DO NASCIMENTO	SEXO	DOENÇA BASE	PESO (kg)	ALTURA (cm)	URÉIA (mg/dL)	CREATININA (mg/dL)	CISTATINA C (mg/L)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CREATININA (mL/min/1.73)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CISTATINA C (mL/min/1.73)	ALTURA (m)	(ALTURA) ² (m)	IMC
237	315206	03/08/06	5,8	29/09/00	F	ITU	17,00	113,00	23,00	0,50	0,73	124,30	122,81	1,13	1,28	13,3
244	217199	19/06/06	10,2	17/04/96	F	ITU	38,40	138,00	27,00	0,50	0,87	151,80	101,20	1,38	1,90	20,2
5	273720	01/02/06	16,4	20/08/89	F	LES	40,60	149,00	27,00	0,60	0,81	136,58	109,55	1,49	2,22	18,3
62	203798	08/02/06	16,1	16/12/89	F	LES	36,20	135,00	19,40	0,73	1,03	101,71	83,69	1,35	1,82	19,9
32	176893	14/02/06	15,4	05/09/90	F	LR	52,80	153,00	19,00	0,50	0,80	168,30	111,06	1,53	2,34	22,6
33	312659	13/02/06	15,5	08/08/90	F	LR	54,10	144,00	20,00	0,70	0,63	113,14	144,13	1,44	2,07	26,1
39	290986	15/02/06	4,0	18/02/02	M	LR	18,00	105,00	22,00	0,30	0,70	192,50	128,57	1,05	1,10	16,3
73	197442	09/01/06	17,0	24/12/88	M	LR	69,50	175,00	19,00	1,10	0,79	111,36	112,61	1,75	3,06	22,7
154	231792	06/06/06	7,7	18/09/98	F	LR	57,50	151,50	24,00	0,60	0,85	138,88	103,85	1,515	2,30	25,1
157	253952	19/04/06	15,1	27/03/91	F	LR	40,00	153,00	24,00	0,50	0,74	168,30	121,00	1,53	2,34	17,1
192	165088	26/06/06	14,3	19/03/92	M	LR	45,65	157,00	33,70	0,57	1,38	192,81	59,55	1,57	2,46	18,5
214	317389	13/07/06	8,0	02/07/98	M	LR	18,40	114,00	26,00	0,40	0,70	156,75	128,57	1,14	1,30	14,2
233	317510	10/07/06	9,4	05/02/97	F	LR	28,30	134,00	30,40	0,29	1,68	252,40	46,87	1,34	1,80	15,8
248	310502	23/05/06	15,9	27/06/90	F	LR	53,30	154,00	25,00	0,60	0,71	141,17	126,59	1,54	2,37	22,5
212	261322	20/06/06	10,2	24/04/96	M	Nefrectomia D	28,30	130,00	27,00	0,60	0,96	119,17	90,63	1,3	1,69	16,7
137	225529	06/04/06	7,5	14/10/98	M	Nefrectomia E	17,70	115,00	22,00	0,60	0,75	105,42	119,23	1,15	1,32	13,4
77	276144	23/01/06	14,5	09/08/91	M	Ptose Renal	35,10	140,00	29,00	0,80	0,78	122,50	114,20	1,4	1,96	17,9
184	314732	12/06/06	12,3	08/03/94	M	Rim E Aumentado	41,40	152,00	40,10	0,90	1,09	118,22	78,45	1,52	2,31	17,9
171	281493	30/05/06	13,7	12/09/92	F	Rim esponjoso	41,10	150,00	12,00	0,80	1,29	103,13	64,51	1,5	2,25	18,3
1	266800	31/01/06	4,0	23/01/02	M	Rim Multicístico	15,60	98,00	25,00	0,60	1,04	89,83	82,78	0,98	0,96	16,2
49	292591	09/02/06	2,8	23/04/03	F	Rim Multicístico	14,60	95,00	31,00	0,30	0,88	174,17	99,92	0,95	0,90	16,2
71	191637	14/03/06	9,6	23/08/96	F	Rim Multicístico	33,10	132,00	21,00	0,50	0,76	145,20	117,51	1,32	1,74	19,0
138	293734	06/03/06	6,0	15/03/00	M	Rim Multicístico	29,10	121,00	29,00	0,20	0,78	332,75	114,20	1,21	1,46	19,9
231	281667	17/04/06	3,3	28/12/02	F	Rim Multicístico	18,20	103,00	24,00	0,50	0,89	113,30	98,67	1,03	1,06	17,2
160	262934	17/05/06	11,7	23/09/94	F	Rins em ferradura	42,00	146,00	27,00	0,50	0,93	160,60	93,93	1,46	2,13	19,7
45	267302	13/01/06	4,0	29/01/02	M	Rins Policísticos	12,60	91,00	26,00	0,90	1,38	55,61	59,55	0,91	0,83	15,2
148	287465	18/05/06	4,3	04/02/02	F	Rins Policísticos	15,20	100,00	28,40	0,72	1,17	76,39	72,30	1	1,00	15,2
168	273975	04/05/06	17,3	31/01/89	F	Rins Policísticos	43,70	160,00	22,00	0,60	0,82	146,67	108,07	1,6	2,56	17,1
169	275056	15/05/06	14,2	02/03/92	F	Rins Policísticos	58,20	164,00	10,70	0,64	0,79	140,94	112,61	1,64	2,69	21,6
203	275058	15/05/06	17,3	09/02/89	F	Rins Policísticos	52,60	163,00	17,90	0,37	0,73	242,30	122,81	1,63	2,66	19,8

DADOS DO PACIENTE							DADOS ANTROPOMÉTRICOS		DADOS LABORATORIAIS							
NÚMERO	PRONT.	DATA DA COLETA	IDADE	DATA DO NASCIMENTO	SEXO	DOENÇA BASE	PESO (kg)	ALTURA (cm)	URÉIA (mg/dL)	CREATININA (mg/dL)	CISTATINA C (mg/L)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CREATININA (mL/min/1.73)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CISTATINA C (mL/min/1.73)	ALTURA (m)	(ALTURA) ² (m)	IMC
27	267299	24/02/06	10,3	10/11/95	F	RVU	20,20	113,00	124,00	3,10	3,93	20,05	13,46	1,13	1,28	15,8
81	306546	05/01/06	12,3	10/09/93	M	RVU	32,60	142,00	20,00	0,60	0,84	165,67	105,22	1,42	2,02	16,2
197	231569	28/07/06	13,3	19/04/93	M	RVU	36,00	156,00	22,00	0,50	1,05	218,40	81,88	1,56	2,43	14,8
235	265051	13/07/06	5,4	10/02/01	M	RVU	13,50	96,00	51,00	1,06	2,90	49,81	22,32	0,96	0,92	14,6
239	277433	29/03/06	3,9	19/04/02	M	RVU	14,00	100,00	49,00	1,20	2,84	45,83	23,03	1	1,00	14,0
240	181374	24/07/06	14,0	20/07/92	M	RVU	33,30	147,00	25,00	0,40	0,70	257,25	128,57	1,47	2,16	15,4
28	310283	23/02/06	13,9	25/03/92	M	Sd. Alport	43,60	151,00	33,00	0,90	0,88	117,44	99,92	1,51	2,28	19,1
210	305439	22/06/06	12,3	19/02/94	M	Sd. Alport	28,20	134,00	20,20	0,43	0,77	218,14	115,83	1,34	1,80	15,7
93	307252	10/04/06	2,6	03/09/03	F	SHU	13,00	92,00	44,00	0,40	0,89	126,50	98,67	0,92	0,85	15,4
106	265092	27/03/06	5,2	29/12/00	F	SHU	20,00	110,00	20,00	0,20	0,67	302,50	134,84	1,1	1,21	16,5
10	310770	18/01/06	17,2	24/11/88	F	Síndrome Kearns - Sayre	34,10	140,00	31,00	0,50	0,67	154,00	134,84	1,4	1,96	17,4
12	271621	02/02/06	3,7	09/05/02	M	VUP	16,40	108,00	54,00	1,10	1,44	54,00	56,59	1,08	1,17	14,1
79	212041	16/03/06	8,1	07/02/98	M	VUP	21,90	114,00	20,00	0,50	1,17	125,40	72,30	1,14	1,30	16,9
109	285011	29/03/06	8,0	13/03/98	M	VUP	16,40	111,00	54,00	1,40	2,70	43,61	24,82	1,11	1,23	13,3
183	301802	17/02/06	2,9	10/03/03	M	VUP	12,50	89,00	112,00	1,80	3,40	27,19	17,34	0,89	0,79	15,8
186	146772	17/04/06	14,0	28/04/92	M	VUP	75,50	165,00	25,00	1,00	1,07	115,50	80,14	1,65	2,72	27,7

Apêndice 3: Dados dos Pacientes Estudados (continuação)

Dados dos pacientes não portadores de doença renal

DADOS DO PACIENTE							DADOS ANTROPOMÉTRICOS		DADOS LABORATORIAIS							
NÚMERO	PRONT.	DATA DA COLETA	IDADE	DATA DO NASCIMENTO	SEXO	DOENÇA BASE	PESO (kg)	ALTURA (cm)	URÉIA (mg/dL)	CREATININA (mg/dL)	CISTATINA C (mg/L)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CREATININA (mL/min/1.73)	ESTIMATIVA DA TFG PELA CISTATINAC (mL/min/1.73)	ALTURA (m)	(ALTURA) ² (m)	IMC
267	303206	21/09/06	2,1	31/08/04	F	Cirurgia Plástica	12,00	85,00	30,00	0,40	0,85	116,88	103,85	0,85	0,72	16,6
269	283194	28/09/06	3,5	08/04/03	F	Cirurgia Plástica	13,00	90,00	39,00	0,90	0,99	55,00	87,54	0,9	0,81	16,0
278		27/10/06	3,6	08/03/03	M	Cirurgia Plástica	13,50	96,00	22,00	0,50	0,89	105,60	98,67	0,96	0,92	14,6
280		27/10/06	4,0	12/11/02	F	Cirurgia de Hérnia	11,52	100,00	29,00	0,50	0,85	110,00	103,85	1	1,00	11,5
259		26/10/06	4,3	02/07/02	F	Cirurgia Plástica	19,25	109,00	20,00	0,60	0,45	99,92	206,37	1,09	1,19	16,2
287	284993	09/11/06	4,6	19/03/02	F	Pré operatório labio leporino	15,00	115,00	22,00	0,50	0,67	126,50	134,84	1,15	1,32	11,3
258	243601	03/10/06	6,5	18/03/00	M	Cirurgia Plástica	24,50	125,00	21,00	0,40	0,77	171,88	115,83	1,25	1,56	15,7
279		27/10/06	7,3	09/07/99	F	Cirurgia de Hérnia	30,00	130,00	24,00	0,70	0,65	102,14	139,34	1,3	1,69	17,8
264	307337	20/09/06	8,0	10/09/98	M	Cirurgia Plástica	26,00	125,00	25,90	0,60	0,62	114,58	146,64	1,25	1,56	16,6
285	308337	19/09/06	9,1	01/09/97	M	Cirurgia Plástica	28,20	130,00	26,00	0,30	0,77	238,33	115,83	1,3	1,69	16,7
275	297700	26/10/06	9,3	15/07/97	M	Cirurgia Plástica	30,00	125,00	26,00	0,40	0,62	171,88	146,64	1,25	1,56	19,2
261	172281	26/10/06	9,8	29/12/96	M	Cirurgia Plástica	30,00	133,00	33,00	0,70	0,74	104,50	121,00	1,33	1,77	17,0
262	317869	19/09/06	10,0	01/10/96	M	Cirurgia Plástica	28,00	135,00	25,00	0,60	0,75	123,75	119,23	1,35	1,82	15,4
282		27/10/06	10,6	07/03/96	F	Cirurgia de Hérnia	34,00	145,00	20,00	0,70	0,80	113,93	111,06	1,45	2,10	16,2
268	319751	25/09/06	11,1	21/08/95	M	Cirurgia Plástica	26,50	139,00	24,80	0,55	0,78	139,00	114,20	1,39	1,93	13,7
270		26/10/06	12,3	24/07/94	F	Osteomielite do iliaco	38,00	148,00	29,00	0,80	0,69	101,75	130,60	1,48	2,19	17,3
276		27/10/06	14,8	23/01/92	M	Cirurgia Plástica	59,00	175,00	30,00	0,80	0,74	153,13	121,00	1,75	3,06	19,3
260	320527	26/10/06	15,1	13/09/91	M	Pré operatório	58,00	172,00	25,00	1,00	0,87	120,40	101,20	1,72	2,96	19,6
265	268947	20/09/06	15,5	04/04/91	F	Cirurgia Plástica	37,00	138,00	24,00	0,60	0,70	126,50	128,57	1,38	1,90	19,4



ANEXOS

Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do HIAS



HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN
Rua Tertuliano Sales 544 – Vila União – Fortaleza – Ceará
FoneFax: (85) 3101.4212 – 3101.4283

Of. Nº 39 /05

Fortaleza, 27 de dezembro de 2005

Registro no CEP: 39 /05

Data da Aprovação: 26/12/05

Pesquisador responsável: Vânia Feijó Cordeiro

Instituição / Serviço: Hospital Infantil Albert Sabin

Título do Projeto: “Perfil Sérico da Cistatina C em Crianças do Serviço de Nefrologia de um Hospital da Rede Pública - Fortaleza.”

Levamos ao conhecimento de V. S^a, que o **Comitê de Ética em Pesquisa – COMEPE**, do Hospital Infantil Albert Sabin – Secretariã da Saúde do Estado do Ceará, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, publicada no Diário Oficial da União em 16 de outubro de 1996, aprovou o projeto supra citado.

Dra. Ana Lúcia de Almeida Ramalho
Coord^a. do Comitê de Ética em Pesquisa

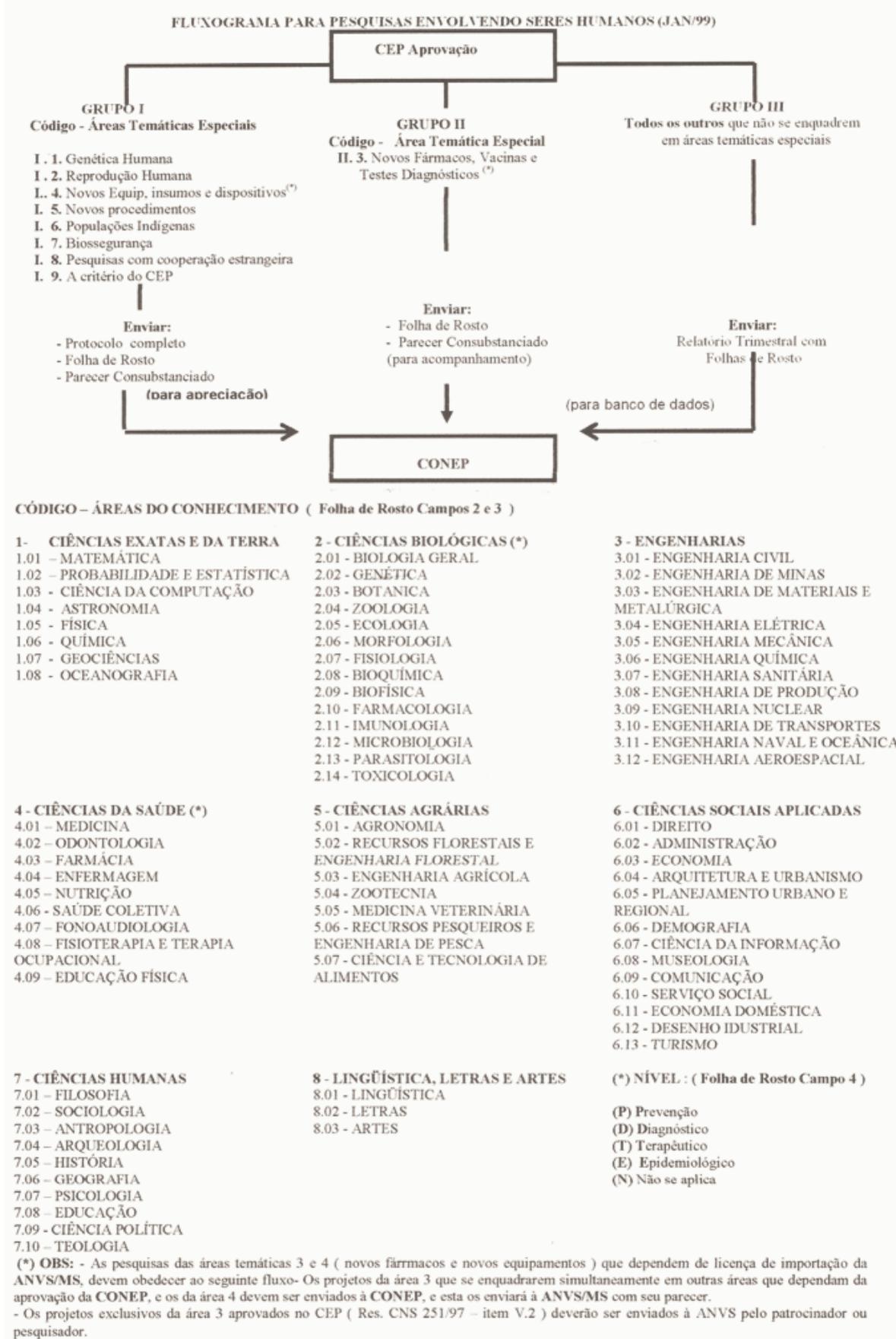
Anexo 2: Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP
FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
 (versão outubro/99) Para preencher o documento, use as indicações da página 2.

1. Projeto de Pesquisa: Perfil sérico da cistatina C em crianças do serviço de nefrologia do HIAS			
2. Área do Conhecimento (Ver relação no verso) FARMÁCIA		3. Código: 403	4. Nível: (Só áreas do conhecimento 4)
5. Área(s) Temática(s) Especial (s) (Ver fluxograma no verso)		6. Código(s):	7. Fase: (Só área temática 3) I () II () III () IV ()
8. Unitermos: (3 opções) Cistatina C, Taxa de filtração glomerular, Creatinina			
SUJEITOS DA PESQUISA			
9. Número de sujeitos No Centro: Total: 306		10. Grupos Especiais : <18 anos (X) Portador de Deficiência Mental () Embrião /Feto () Relação de Dependência (Estudantes , Militares, Presidiários, etc) () Outros () Não se aplica ()	
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
11. Nome: Vânia Feijó Cordeiro			
12. Identidade: 94002354304	13. CPF.: 201.434.513 - 91	19. Endereço (Rua, n.º): Rua Carolina Sucupira, 960	Apto. 302 Aldeota
14. Nacionalidade: Brasileira	15. Profissão: Farmacêutica	20. CEP: 60.140 - 120	21. Cidade: Fortaleza 22. U.F. CE
16. Maior Titulação: Especialista	17. Cargo Bioquímica	23. Fone: (85) 3261.3425	24. Fax (85) 3261.3425
18. Instituição a que pertence: Hospital Infantil Albert Sabin			25. Email: vaniafc@superig.com.br
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.</p> <p>Data: <u>21/11/05</u> Vânia Feijó Cordeiro Assinatura</p>			
INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO			
26. Nome: Hospital Infantil Albert Sabin		29. Endereço (Rua, n.º): Rua Tertuliano Sales, 544 – Vila União	
27. Unidade/Orgão: Secretaria de Saúde do Ceará		30. CEP: 60.410 - 790	31. Cidade: Fortaleza 32. U.F. CE
28. Participação Estrangeira: Sim () Não (X)		33. Fone: (85) 3101.4270	34. Fax.: (85) 3101.4270
35. Projeto Multicêntrico: Sim () Não (X) Nacional () Internacional () (Anexar a lista de todos os Centros Participantes no Brasil)			
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução</p> <p>Nome: _____ Cargo: _____ Data: <u>22/11/05</u> Assinatura</p>			
PATROCINADOR Não se aplica ()			
36. Nome:		39. Endereço	
37. Responsável:		40. CEP:	41. Cidade: 42. UF
38. Cargo/Função:		43. Fone:	44. Fax:
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP			
45. Data de Entrada: <u>23/11/05</u>	46. Registro no CEP: <u>39/05</u>	47. Conclusão: Aprovado (X) Data: <u>26/12/05</u>	48. Não Aprovado () Data: ___/___/___
49. Relatório(s) do Pesquisador responsável previsto(s) para: Data: ___/___/___ Data: ___/___/___			
Encaminho a CONEP: 50. Os dados acima para registro () 51. O projeto para apreciação () 52. Data: ___/___/___		53. Coordenador/Nome Assinatura	Anexar o parecer substanciado
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP			
54. Nº Expediente :	56. Data Recebimento :	57. Registro na CONEP:	
55. Processo :			
58. Observações:			

Anexo 2: Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (continuação)



Anexo 3: Declaração da Revisão Estilística e Gramatical

Vianney Mesquita (Reg. Prof. nº CE00489JP)

Revisão Gramatical e Estilística de Textos
Docente da Universidade Federal do Ceará
Acad. Titular (Cad nº 37) da Acad. Cearense de Língua Portuguesa

DECLARAÇÃO

Declaro, para constituir prova junto ao (à)

PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
do(a) UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ,

que procedi ao trabalho de revisão estilística e gramatical do(a)

DISSERTAÇÃO intitulado(a) "ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A CISTATINA C E A CREATININA COMO MARCADORES DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM CRIANÇAS PORTADORAS DE NEFROPATIAS", da

autoria de VÂNIA FEIJÓ CORREIA,

orientado(a) pelo(a) PROF.ª DR.ª CÉLIA SOUSA NUNES PINHEIRO,

peço que assino a presente.

Fortaleza, 18 DE MARÇO DE 2004.

Prof. João ~~Vianney~~ Campos de Mesquita
Universidade Federal do Ceará e Academia Cearense da
Língua Portuguesa

REG. PROF. Nº CE0049JP

Anexo 3: Declaração da Revisão Estilística e Gramatical (esclarecimentos)

Vianney Mesquita (Reg. Prof. nº CE001893P)

Revisão Gramatical e Estilística de Textos
Docente da Universidade Federal do Ceará
Acad. Titular (Cad. nº 32) da Acad. Cearense de Língua Portuguesa

Fortaleza, 11 de janeiro de 2007

À atenção de
consulentes, membros de bancas examinadoras,
orientadores, editores e coordenadores de cursos
de pós-graduação

Senhoras/Senhores

Antes de analisarem e criticarem as correções procedidas pelos revisores de texto, solicito a gentileza de atentarem para os pontos a seguir alistados.

1. É recomendável, sempre, proceder-se à segunda revisão, máxime se o texto contiver grande quantidade de erros. As impropriedades maiores detectadas na primeira revista, normalmente, escolhem as menores, vistas somente após efetuadas as emendas recomendadas pelo revedor. As boas editoras fazem de quatro a oito revisões.
 2. Há possibilidade de o estudante de pós-graduação, ou autor qualquer, não proceder às emendas sugeridas a grafite, deixando de fazê-las, por desídia ou mesmo por não aceitá-las, de modo a permanecerem as incorreções indicadas.
 3. Podem ocorrer modificações em parte do escrito revisado, a instâncias do orientador ou mesmo ao talante do autor, sem a audiência do revisor, o que o exime – é claro – da responsabilidade sobre a porção alterada.
 4. Frequentemente, pessoas envolvidas com o texto (autor, orientador etc) fazem referência a erros “deixados” pelo revisor, porém, em geral, não os indicam. Neste caso, é de bom alvitre a leitura destes pontos, bem como é necessário que apontem claramente ao dono do escrito onde se encontram os defeitos, para que, existindo, sejam sanados.
 5. Também é muito recorrente acontecer de o “erro” apontado não se tratar realmente de erro, restando equivocado quem o “encontrou”. É preciso entender-se que o Português é uma língua bastante escorregadia – porque riquíssima – e nem todos conhecem seus meandros nem se utilizam dos seus quase ilimitados recursos. A língua culta, em que é vazado o escrito didático-científico, é bem diversa da fala coloquial. Assim, por exemplo, não se há de empregar termos e expressões do jargão popular, admissíveis noutros contextos de fala que não a comunicação científica (estágio, que é treinamento, em vez de estádio, fase, período, quadra); ao invés, que significa ao reverso, ao contrário, ao revés, no lugar de em vez; ótica, palavra vinculada a audição, trocada por óptica, perspectiva, visão, modo de enxergar etc. etc.). Recomendo a leitura de *A Escrita Acadêmica: acertos e desacertos* (BARRETO, J. A. Esmeraldo & MESQUITA, Vianney. Fortaleza: Casa de José de Alencar/UFC, 1997).
- Certifique-se, pois, se existe, na verdade, o erro, se está absolutamente certo do erro indigitado. Manda a prudência: na dúvida, não afirme. Assim, não estará abalando, em vão e desassisadamente, a idoneidade pública do profissional de revisão textual.
6. Muitas vezes, o trabalho chega incompleto para ser revisado, faltando elementos pré e pós-textuais (sumário, resumo, referências bibliográficas etc), de crucial relevância para o acerto do todo, e partes muito passíveis da ocorrência de enganos. Então,



Anexo 3: Declaração da Revisão Estilística e Gramatical (esclarecimentos - continuação)

Vianney Mesquita (Reg. Prof. nº CE001892P)

Revisão Gramatical e Estilística de Textos
Docente da Universidade Federal do Ceará
Acad. Titular (Cad. nº 37) da Acad. Cearense de Língua Portuguesa

- acontece de o autor aprestá-los, a posteriori, contendo desacertos, imputando-se o agravo ao revisor inculpe.
7. Convém atentar para o importante fato de que não impede ao revisor, via de regra, abonar conceitos ou falseá-los. Se ele for portador do preparo suficiente para fazê-lo, não há dúvidas de que é excelente auxílio para o autor. Caso não o faça, porém, não se há de inculpá-lo pelos enganos de quem escreveu, pois não tem essa obrigação. Desse modo, chamo à atenção dos produtores de texto, a fim de que procurem, para corrigir seus ensaios e outros escritos, pessoas com a devida prontidão intelectual para opinar desfavoravelmente no tocante a conceitos equivocados, tendo-se sempre em conta a noção de que a responsabilidade total e final sobre a propriedade ou ideação falaciosa é, evidentemente, de quem assinou o texto, bem como de seus orientadores.
 8. O revisor não pode ser responsabilizado pela correção das normas técnicas nem pela propriedade das notações bibliotécnicas (referências, classificação, catalogação na fonte, numeração progressiva etc.), porquanto, legalmente, é defeso a ele fazer este trabalho, privativo que é do profissional bibliotecário; a não ser que ele o seja.
 9. As citações, embora, evidentemente, o revedor seja obrigado a ler (para entender o contexto do escrito e cotejar os dados da menção com os das referências bibliográficas), ele não pode modificar. Sucede, porém, de, não em raras ocasiões, o profissional ser chamado à responsabilidade pelos deslizes dos autores citados, mesmo que, nas mais das vezes, não sejam realmente deslizes. É muito comum, ainda, atribuírem-lhe os erros dos discursos orais — gravados e transcritos — dos sujeitos da pesquisa, o que é um despropósito, mas serve para desabilitar o revisor.
 10. Os revisores textuais, salvo pacto diverso entre estes e os autores, não podem responder por palavras, expressões nem citações maiores expressas em língua estrangeira.
 11. No meu caso (professor Vianney Mesquita), as indicações de emenda são procedidas a grafite, principalmente para oferecer oportunidade de o consulente aceitá-las de pronto ou delas discordar, no momento em que se faz necessária uma audiência dos dois, um *tête-à-tête* para explicação e debate das modificações efetivadas. O conserto direto no disquete ou cd dificulta grandemente este entendimento.
 12. Há mais de vinte anos elaborando trabalhos de correção de textos acadêmicos e outros escritos, tenho por costume justificar minhas intervenções no verso da página escrita, de sorte que, nos ensaios futuros, o consulente possa espelhar-se nessas indicações para conformar seus discursos.
 13. Faço remissão ao item 11 e sugiro, em casos mais comentados e controversos, que o estudante terminal de pós-graduação *lato e stricto sensu*, ou qualquer outra pessoa, seja instado a conduzir a versão corrigida a grafite, a fim de suprimir dúvidas, pois ali estão aduzidos os motivos das correções procedidas.
 14. Expresso, por fim, a probabilidade ampla de o revisor — humano, mortal e imperfeito — falhar nos seus cuidados e deixar, ilesos de conserto, erros e mais erros, do que estão evitadas a vida é a ciência, na visão de que, porém, não se há de fechar a porta a todos os erros sob pena de a verdade também ficar de fora, conforme lembra o poeta indiano Rabindranah Tagore.
- Espero que, após a leitura desses catorze pontos, sejam reduzidos os embaraços e objeções relativos ao assunto, exatamente pela falta deste entendimento.
- Obrigado pela atenção,

Vianney Mesquita