

Associação entre doença renal crônica grave definida por cistatina-c e creatinina e desfechos clínicos em uma população idosa - um estudo observacional

Association between severe chronic kidney disease defined by cystatin-c and creatinine and clinical outcomes in an elderly population - an observational study

Autores

Joana Tavares¹ 
 Josefina Santos¹ 
 Filipa Silva¹ 
 João Oliveira¹
 Jorge Malheiro¹
 Andreia Campos¹
 António Cabrita¹

¹Centro Hospitalar Universitário do Porto, Serviço de Nefrologia, Porto, Portugal.

RESUMO

Introdução: A taxa estimada de filtração glomerular (TFGe) com base na cistatina-C sérica (Cis-C) parece ser tão precisa quanto aquela baseada na creatinina sérica (Cr), mas cis-C parece ser um melhor preditor de resultados adversos. Nosso objetivo foi avaliar se a cis-C poderia ser uma ferramenta confiável para a previsão de desfechos adversos em pacientes idosos com doença renal crônica grave (DRC). **Métodos:** Um grupo de 348 pacientes idosos com DRC em estágio não terminal (estágios 1-4, de acordo com TFGe-EPI Cr e/ou Cis-C), encaminhados para nossa unidade de consulta durante 2016, foi estudado retrospectivamente e dividido em quatro categorias exclusivas: DRC_ estágio 4 nenhum (TFGe-Cr \geq 30mL/min; TFGe -Cis-C \geq 30mL/min), DRC_ estágio 4_Cr apenas (TFGe-Cr <30mL/min), DRC_ estágio 4 _Cis-C apenas (TFGe-Cis-C <30 mL/min), DRC_ estágio4 combinado (TFGe-Cis-C <30mL/min. TFGe-Cr <30mL/min). Características basais, preditores de óbito e eventos clínicos (eventos cardiovasculares e internações por doenças cardiovasculares, lesão renal aguda ou eventos infecciosos) foram explorados até dezembro de 2018. **Resultados:** Uma coorte de 77 \pm 7,4 anos, com índice de comorbidade de Charlson modificado (mCCI) de 3 (IQR: 1-4), foi acompanhada durante 29 (IQR: 26-33) meses. Não houve diferenças significativas entre as características dos grupos no estágio 4. A análise de sobrevida foi estratificada pelo acompanhamento aos 12 meses, sendo que no primeiro ano, as curvas de sobrevida dos grupos DRC_ estágio4_Cis-C apenas e DRC_ estágio4 combinado foram significativamente inferiores quando comparadas com os restantes grupos (p = 0,028). Ajustando para idade, sexo e mCCI, DRC_ estágio4_Cis-C apenas, ao contrário do grupo DRC_ estágio4_Cr apenas, teve maiores taxas de eventos clínicos (p <0,05) do que o grupo DRC_ estágio4_nenhum.

ABSTRACT

Introduction: Estimated glomerular filtration rate (eGFR) based on serum cystatin-C (sCys) seems as accurate as when based on serum creatinine (sCr), but sCys seems a better predictor of adverse outcomes. We aimed to study whether sCys could be a reliable tool for the prediction of adverse outcomes in elderly patients with severe chronic kidney disease (CKD). **Methods:** A group of 348 elderly patients with non-end-stage CKD (stages 1-4, according to eGFR-EPI sCr and/or sCys), referred to our consultation unit during 2016, was retrospectively studied and divided into four exclusive categories: CKD_stage4_neither (eGFR-sCr \geq 30mL/min; eGFR-sCys \geq 30mL/min), CKD_stage4_sCr_only (eGFR-sCr<30mL/min), CKD_stage4_sCys_only (eGFR-sCys<30mL/min) and CKD_stage4_combined (eGFRsCr<30mL/min; eGFR-sCys<30mL/min). Baseline characteristics, predictors of death, and clinical events (cardiovascular events and admissions for cardiovascular, acute kidney injury or infectious events) were explored until December 2018. **Results:** A 77 \pm 7.4 year-old cohort, with a modified Charlson Comorbidity Index (mCCI) of 3 (IQR:1-4), was followed-up during 29 (IQR: 26-33) months. There were no significant differences between the characteristics of the stage 4 groups. Survival analysis was stratified by follow-up at 12 months, and in the first year, survival curves of CKD_stage4_sCys_only and CKD_stage4_combined groups were significantly lower than the other groups (p=0.028). Adjusting for age, sex, and mCCI, CKD_stage4_sCys_only, conversely to CKD_stage4_sCr_only, had higher rates of clinical events (p<0.05) than CKD_stage4_neither group.

Data de submissão: 23/05/2020.

Data de aprovação: 14/09/2020.

Correspondência para:

Joana Tavares.
 E-mail: joanatavares91@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0092>



Conclusão: Em pacientes idosos com estadiamento discordante da DRC, a TFGe baseada na Cis-C parece ser um melhor preditor de resultados adversos do que a TFGe baseada na Cr. Pacientes com DRC em estágio 4, definida apenas por Cr, parecem se comportar de forma semelhante àqueles com DRC menos grave.

Descritores: Insuficiência Renal Crônica; Creatinina; Cistatina C; Idosos; Taxa de Filtração Glomerular; Avaliação de Resultados em Cuidados de Saúde.

Conclusion: In elderly patients with discordant CKD staging, sCys-based eGFR seems to be a better predictor of adverse outcomes than sCr-based eGFR. Patients with stage 4 CKD defined by sCr alone seem to behave similar to those with less severe CKD.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; Creatinina; Cystatin C; Aged; Glomerular Filtration Rate; Outcome Assessment, Health Care.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) para além de constituir um fator de risco para doença renal terminal (DRT), também está associada a hospitalizações, doença cardiovascular (DCV) e mortalidade ¹.

A taxa de filtração glomerular (TFG) é a medida padrão de função renal, e a precisão de sua estimativa (TFGe) é importante para detectar e estadiar a DRC, bem como para estratificar o risco dos pacientes. Ainda está por esclarecer se uma medição precisa mais da TFG se traduz numa melhor avaliação do risco clínico do paciente. ².

A comunidade científica tem procurado determinar qual será o método mais adequado para calcular a TFG em idosos. Flamant et al., em um estudo comparando as equações de Cockcroft-Gault (CG), Estudo de Modificação de Dieta em Doenças Renais (MDRD) e Colaboração em Epidemiologia de DRC (CKD-EPI) em 786 pacientes idosos, recomendou o uso das equações MDRD e CKD-EPI ao invés da equação CG ³. Por sua vez, quando comparada com a MDRD, a equação CKD-EPI parece ser superior tanto na estimativa da TFG, como na predição de desfechos clínicos adversos, sobretudo em idosos. ⁴. Por outro lado, apesar das equações do BIS terem sido desenvolvidas em doentes idosos, não existe evidência suficiente no que diz respeito à sua capacidade de prever, de uma forma adequada, o prognóstico desse grupo de pacientes ^{5,6}.

Em comparação com a Creatinina sérica (Cr), a Cistatina C sérica (Cis-C) trata-se de um marcador menos suscetível a fatores metabólicos e extra renais, e por isso, vários estudos têm sugerido que a sua utilização no cálculo da TFG permite uma melhor classificação dos doentes de acordo com o seu risco de mortalidade, eventos cardiovasculares e DRT. ⁷⁻¹⁰. Esta observação ilustra a importância do uso da Cis-C em idosos com DRC, uma vez que nos poderá permitir, de uma melhor forma, prever a progressão da DRC e avaliar o risco competitivo de DRT versus morte. Estas são questões pertinentes que devem ser consideradas na abordagem da DRC do doente idoso. ¹¹.

O objetivo deste estudo foi avaliar, em uma coorte de pacientes idosos com DRC, a associação de DRC grave (estágio 4) definida por Cr ou Cis-C isoladamente, ou por ambos, com a mortalidade por todas as causas e progressão para DRT. Em segundo lugar, a sua associação com eventos cardiovasculares e internações hospitalares (todas as causas e por infecção ou lesão renal aguda (LRA)). Foi colocada a hipótese que a definição de estágio 4 de DRC pelas equações baseadas na Cis-C poderia identificar pacientes com maior risco de eventos adversos, e consequentemente, com pior prognóstico.

INDIVÍDUOS E MÉTODOS

POPULAÇÃO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo que incluiu todos os pacientes encaminhados ao nosso ambulatório de Nefrologia durante o ano de 2016 (entre 1º de janeiro e 31 de dezembro). Foram estudados 348 pacientes com idade superior a 65 anos com o diagnóstico de DRC em estágio não terminal (DRC exceto estágio 5) de acordo com os critérios KDIGO 2012 ¹².

A coleta de dados foi obtida pela nossa equipe de nefrologistas, através de relatórios médicos eletrônicos. Além da idade e sexo, foi colhida a caracterização do estado de saúde dos doentes, incluindo a presença de diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo, índice de massa corporal (IMC) e doença cardiovascular (DCV) de forma a excluir qualquer potencial viés. A DCV incluiu doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, classificada pela New York Heart Association de estágio I a IV, arritmia, doença arterial periférica e doença cerebrovascular. A doença arterial coronariana foi definida como história de infarto do miocárdio, cirurgia de revascularização do miocárdio ou implante de stent coronário. Doença arterial periférica foi definida como a presença de claudicação intermitente ou se foi realizada revascularização periférica ou amputação. A doença cerebrovascular incluiu ataques isquêmicos transitórios anteriores e acidente vascular cerebral.

Uma versão modificada do índice de comorbidade de Charlson (mCCI) foi calculada. Esta versão exclui a idade dos pacientes e o estágio de DRC^{13,14}.

Amostras de sangue em jejum foram coletadas no início do estudo e analisadas no mesmo laboratório com métodos padronizados. A creatinina sérica foi analisada usando um calibrador para sistema automatizado (Roche Diagnostics), e a cistatina C sérica foi medida por um ensaio nefelométrico com partículas (DADE-Behring, Siemens Company, European Format)¹⁵.

A TFG foi estimada pelas equações derivadas da CKD-EPI: equação da creatinina CKD-EPI (TFGe-Cr) e equação da cistatina-C CKD-EPI (TFGe-Cis-C)^{16,17}.

Os pacientes foram divididos em quatro categorias exclusivas, o que significa que nenhum participante de cada grupo poderia fazer parte de outro:

1. DRC estágio 4 nenhum (TFGe-Cr \geq 30 mL/min/1,73m²; TFGe-Cis-C \geq 30 mL/min/1,73m²) - Grupo de referência

2. DRC estágio 4 Cr apenas (TFGe-Cr <30 mL/min/1,73m²; TFGe-Cis-C \geq 30 mL/min/1,73m²)

3. DRC estágio 4 Cis-C apenas (TFGe-Cr \geq 30 mL/min 1,73m²; TFGe-Cis-C <30 mL/min/1,73m²)

4. DRC estágio 4 combinado (TFGe-Cr <30 mL/min/1,73 m²; TFGe-Cis-C <30 mL/min/1,73 m²)

AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS CLÍNICOS

Os desfechos primários do estudo foram mortalidade por todas as causas e DRT, definida como o primeiro dia de início da terapia de substituição renal. O óbito foi verificado pela certidão de óbito eletrônica.

Os desfechos secundários foram eventos cardiovasculares (CV), definidos como eventos secundários à doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica; hospitalização por todas as causas; admissões por LRA, definidas pelo código de diagnóstico N17 da CID-10-CM 2019; e eventos infecciosos.

O seguimento foi calculado desde a avaliação inicial até o óbito, ou até 31 de dezembro de 2018.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características basais foram relatadas como média \pm desvio padrão (DP) e mediana (intervalo interquartil) para variáveis contínuas ou como número e porcentagem para variáveis categóricas.

As comparações das características basais entre os grupos de estágio 4 (estágio 4 nenhum foi excluído) foram exploradas usando o teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas e o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas.

Na análise estatística a seguir referida, o grupo DRC_estágio 4_nenhum foi utilizado como grupo de referência representando o grupo de pacientes com doença menos grave e, por isso, com expectativa de menor risco de piores desfechos.

As curvas de sobrevivência dos pacientes foram analisadas de acordo com método de Kaplan-Meier, com a comparação dos quatro grupos de pacientes pelo teste de log-rank, estratificado pelo tempo de acompanhamento de 12 meses. Através de modelos de Cox estendida, os grupos foram explorados como preditores de óbito. Uma vez que a proporcionalidade não foi verificada, os resultados foram estratificados aos 12 meses de seguimento. Potenciais confundentes como a idade, sexo e mCCI, foram selecionados como covariáveis para o modelo de Cox estendido.

A razão das taxas de incidência (RTI) de eventos cardiovasculares e de admissão foi calculada por regressão de Poisson. Um valor P bilateral de <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Os cálculos estatísticos foram realizados no SPSS, versão 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), e no Stata/MP, versão 14.1 (Stata Corp, College Station, TX).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASAIS

A coorte tinha uma idade média de $77 \pm 7,4$ anos, com um mCCI mediano de 3 (IQR: 1-4) e todos os pacientes eram caucasianos. Em 59% dos pacientes, o encaminhamento foi feito pelo clínico geral e, no restante, o encaminhamento foi feito por outras especialidades ou após admissão em nosso departamento de internação. A TFGe média definida por Cr foi de 39 (28 - 50) mL/min/1,73 m² e 33 (25 - 44) mL/min/1,73 m² quando definido pela Cis-C. Os participantes foram acompanhados durante um tempo médio de 29 (IQR: 26 - 33) meses.

A comparação das características basais dos quatro grupos está exibida na Tabela 1.

Depois de excluir o grupo DRC estágio 4 nenhum, não se verificam diferenças significativas em termos de idade, sexo e comorbidades nos restantes grupos. De forma não surpreendente, os doentes com estágios mais precoces de DRC (DRC estágio 4 nenhum), eram mais jovens, a maioria do sexo masculino, tinham menos insuficiência cardíaca, arritmia e doença cerebrovascular e, conseqüentemente, menor escore mCCI.

DESFECHOS PRIMÁRIOS

Ao final do período de acompanhamento, 54 pacientes evoluíram para óbito e apenas 4 iniciaram diálise. Em termos de mortalidade (geral ou por causa) e DRT, não foi observada diferença entre os grupos no final do seguimento (Tabela 2). As doenças cardiovasculares e as infecções foram as principais causas de óbito.

Como a proporcionalidade não foi verificada, a análise de sobrevida foi estratificada pelo tempo de acompanhamento de 12 meses.

No primeiro ano, as curvas de sobrevida dos grupos **DRC estágio 4 combinado** e **Cis-C apenas** foram significativamente menores ($P = 0,028$) quando comparados aos grupos **DRC estágio 4 nenhum** e **Cr apenas**. No entanto, essa diferença não foi encontrada após 12 meses ($P = 0,148$).

Da mesma forma, os grupos **DRC estágio 4 combinado** e **Cis-C apenas** foram melhores preditores de mortalidade precoce (<12 meses) em ambos os modelos de Cox não ajustados e ajustados (Tabela 3). É importante ressaltar que apenas o grupo **Cis-C apenas** foi um preditor independente de mortalidade precoce no modelo ajustado. Não foram detectadas diferenças para o risco de mortalidade tardia entre os grupos em nenhum dos modelos analisados.

TABELA 1 COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS QUATRO GRUPOS EM DRC ESTÁGIO 4

Características basais	1.DRC estágio 4 Nenhum n=158 (45%)	2.DRC estágio 4 Cr apenas n=21 (6%)	3.DRC estágio 4 Cis-C apenas n=62 (18%)	4.DRC estágio 4 combinado n=107 (31%)	P Excluindo grupo 1
Idade, média±DP	75,0±6,7	76,4±6,6	78,2±7,8	79,4±7,5	0,197
Feminino (%)	38	48	56	58	0,683
mCCI (IQR)	2 (1-4)	3 (2-4)	3 (1-5)	3 (2-5)	0,483
EPI_Cr mL/min, mediana (IQR)	50 (43-67)	27 (25-29)	39 (35-45)	25 (21-28)	<0,001
EPI_Cis-C mL/min, mediana (IQR)	45 (39-62)	35 (33-40)	27 (24-29)	23 (19-27)	<0,001

DRC: doença renal crônica; mCCI: Índice e Comorbidade de Charlson; Cr: creatinina sérica; Cis-C: cistatina-C sérica; DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil.

TABELA 2 DESFECHOS PRIMÁRIOS COMPARADOS ENTRE OS GRUPOS DE DRC ESTÁGIO 4

Desfechos primários	1.DRC estágio 4 nenhum n=158 (45%)	2.DRC estágio 4 Cr apenas n=21 (6%)	3.DRC estágio 4 Cis-C apenas n=62 (18%)	4.DRC estágio 4 combinado n=107 (31%)	P Excluindo grupo 1
Óbito de pacientes, n (%)	15 (9)	4 (15)	11 (18)	24 (22)	0.810
Causas de óbito, n (total n=54)					0.217
Cardiovascular	4	4	5	12	
Infecção	5	0	3	10	
Neoplasia	5	0	1	2	
Outras/desconhecida	1 (39-62)	0 (33-40)	2 (24-29)	0 (19-27)	
Início da diálise, n	0	1	1	2	0.663

DRC: doença renal crônica; Cr: creatinina sérica; Cis-C: cistatina-C.

DESFECHOS SECUNDÁRIOS

Após a exclusão do grupo 1 (**DRC_estágio 4_nenhum**), no qual a ocorrência de eventos CV, internação por todas as causas, internação devido a LRA ou eventos infecciosos foi menor, não houve diferenças entre os restantes grupos para eventos CV, internação por todas as causas e internação devido à LRA. Diferentemente, os eventos infecciosos pareceram ocorrer em uma porcentagem maior no grupo **combinado de estágio 4 da DRC** (Tabela 4).

Ao calcular a razão das taxas de incidência (RTI) para cada tipo de evento (Tabela 5), com um modelo não ajustado, os eventos CV ocorreram com mais frequência no grupo baseado apenas em

Cis-C e no grupo combinado. No entanto, ao usar um modelo ajustado para potenciais confundidores, como idade, sexo e mCCI, essa diferença permaneceu significativa apenas para o grupo baseado em Cis-C.

Quanto às internações por todas as causas e internações devido à LRA, houve uma maior RTI no grupo **Cis-C_apenas** e no grupo **combinado** para ambos os modelos ajustados e não ajustados.

A RTI para eventos infecciosos no grupo **combinado** foi duas vezes maior do que a RTI no grupo baseado em **Cis-C_apenas**, e quase quatro vezes maior do que a RTI apenas no grupo **Cr apenas** e no grupo **estágio 4_nenhum**.

TABELA 3 REGRESSÃO DE COX ESTENDIDA, EXPLORANDO PREDITORES DE ÓBITO, CONSIDERANDO OS GRUPOS DE DRC ESTÁGIO 4 EM DOIS PERÍODOS DIFERENTES

	n por grupo	n eventos	Não ajustado		Ajustado	
			FC (95% IC)	P	FC (95% IC)	P
DRC estágio 4						
[0-12 meses]	158	5	Ref,	Ref,	Ref,	Ref,
Nenhum	21	0	- (sem eventos)	-	- (sem eventos)	-
Cr apenas	62	7	3,7 (1,2-11,7)	0,025	3,5 (1,1-11)	0,033
Cis-C apenas	107	11	3,4 (1,2-9,8)	0,024	2,252 (0,80-6,6)	0,138
Combinado						
DRC estágio 4						
[12-36 meses]	153	10	Ref,	Ref,	Ref,	Ref,
Nenhum	21	4	2,7 (0,8-8,5)	0,099	2,2 (0,7-7,1)	0,188
Cr apenas	55	4	1,1 (0,4-3,6)	0,839	1,1 (0,3-3,4)	0,911
Cis-C apenas	96	13	2,2 (1-5)	0,060	1,5 (0,7-3,6)	0,330
Combinado						

Ajustado para: idade, sexo, mCCI

DRC: Doença Renal Crônica; mCCI: Índice Modificado de Comorbidade de Charlson; Ref.: Referência; Cr: Creatinina sérica; Cis-C: cistatina-C sérica.

TABELA 4 OCORRÊNCIA (PELO MENOS 1) DE EVENTOS CV, INTERNAÇÕES POR TODAS AS CAUSAS, INTERNAÇÕES DEVIDO À LRA, E EVENTOS INFECCIOSOS NOS GRUPOS DE DRC EM ESTÁGIO 4

Desfechos secundários	1.DRC estágio 4 nenhum n=158 (45%)	2.DRC estágio 4 Cr apenas n=21 (6%)	3.DRC estágio 4 Cis-C apenas n=62 (18%)	4.DRC estágio 4 combinado n=107 (31%)	P Excluindo grupo 1
Com eventos CV, n (%)	18 (11)	4 (19)	16 (26)	22 (21)	0,717
Com internações, n (%)	28 (18)	5 (24)	23 (37)	45 (42)	0,281
Com internações para LRA, n (%)	18 (11)	3 (14)	15 (24)	39 (36)	0,067
Com internações por eventos infecciosos, n (%)	10 (6)	2 (10)	5 (8)	28 (26)	<0,001

LRA: lesão renal aguda; DRC: doença renal crônica; CV: Cardiovascular; Cr: creatinina sérica; Cis-C: Cistatina-C sérica.

TABELA 5 RAZÃO DE TAXA DE INCIDENTES DE EVENTOS CV, INTERNAÇÕES POR TODAS AS CAUSAS, INTERNAÇÕES POR LRA, E EVENTOS INFECCIOSOS NOS GRUPOS DRC ESTÁGIO 4

	Eventos CV	Não ajustado		Ajustado	
	Taxa de eventos (100 pacientes-ano)	RTI (95% IC)	P	RTI (95% CI)	P
DRC estágio 4 nenhum	5,3	Ref.	0,227	Ref.	0,486
Cr apenas	9,0	1,7 (0,6-4,6)	0,010	1,4 (0,5-3,8)	0,021
Cis-C apenas	12,3	2,4 (1,2-4,5)	0,026	2,2 (1,1-4,2)	0,214
Combinado	10,3	2,0 (1,1-3,5)		1,5 (0,8-2,8)	

	Todos eventos de internações	Não ajustado		Ajustado	
	Taxa de eventos (100 pacientes -ano)	RTI (95% IC)	P	RTI (95% IC)	P
DRC estágio 4					
Nenhum	11,5	Ref,	0,885	Ref,	0,543
Cr apenas	10,8	0,9 (0,4-2,2)	<0,001	0,8(0,3-1,8)	<0,001
Cis-C apenas	29,0	2,5 (1,6-3,9)	<0,001	2,281 (1,477-3,521)	<0,001
Combinado	35,5	3,1 (2,1-4,4)		2,213 (1,507-3,251)	

	Eventos LRA	Não ajustado		Ajustado	
	Taxa de eventos (100 pacientes-ano)	RTI (95% CI)	P	RTI (95% CI)	P
DRC estágio 4 nenhum	6,0	Ref,	0,861	Ref,	0,597
Cr apenas	5,4	0,9 (0,30-3)	<0,001	0,7 (0,2-2,4)	0,002
Cis-C apenas	17,4	2,9 (1,6-5,1)	<0,001	2,5 (1,4-4,5)	<0,001
Combinado	24,0	3,972 (2,4-6,4)		2,6 (1,6-4,4)	

	Eventos infecciosos	Não ajustado		Ajustado	
	Taxa de eventos (100 pacientes-ano)	RTI (95% CI)	P	RTI (95% CI)	P
DRC estágio 4					
Nenhum	3,7	Ref,	0,983	Ref,	0,726
Cr apenas	3,6	1,0 (0,2-4,3)	0,054	0,8 (0,2-3,4)	0,134
Cis-C apenas	8,0	2,2 (1,0-4,8)	<0,001	1,8 (0,8-4,1)	0,006
Combinado	14,1	3,8 (2,0-7,2)		2,5 (1,3-4,8)	

Ajustado para: idade, sexo, mCCI

LRA: lesão renal aguda; DRC: doença renal crônica; CV: Cardiovascular; mCCI: Índice Modificado de Comorbidade de Charlson; Ref.: Referência; Cr: Creatinina Sérica; Cis-C: Cistatina-C sérica.

DISCUSSÃO

Na nossa coorte, pacientes com DRC grave definida pela cistatina C tiveram uma taxa de sobrevida precoce mais baixa quando comparados com doentes com DRC grave (estágio 4) definida apenas pela creatinina ou DRC estágio 1 a 3. Após análise de regressão de Cox estendida e ajuste para idade, sexo e mCCI, apenas o

grupo Cis-C_ apenas, permaneceu como um preditor de mortalidade precoce. Essa tendência também foi verificada ao se analisar a taxa de eventos CV, a principal causa de óbito na nossa população. Esses resultados poderiam indicar que a cistatina C sérica, em comparação com a creatinina sérica, pode representar uma ferramenta melhor para estratificação de risco para resultados adversos em idosos com DRC grave.

Esses achados parecem estar de acordo com relatos anteriores sobre o papel da cistatina C como um biomarcador para o risco de predição de doença CV. Shlipak et al. em um estudo de metanálise, mostrou uma associação linear consistente entre a redução da TFG estimada pelas equações derivadas da cistatina C CKD-EPI (cistatina C sozinha e cistatina C mais creatinina) e aumento do risco de mortalidade por todas as causas e mortalidade CV, mesmo em casos de função renal ligeiramente reduzida (abaixo de 85 mL/min/1,73 m²)⁷. O motivo pelo qual esse biomarcador está ligado às DCV dentro da DRC, segundo dados experimentais, parece estar relacionado à sua associação na fisiopatologia aterosclerótica¹⁸.

No entanto, alguns estudos alertaram que essa associação entre cistatina C e todas as causas mais mortalidade CV poderia ser decorrente de outros fatores confundentes, uma vez que as populações estudadas apresentavam idades variáveis e características diferentes como IMC e comorbidades¹⁹. De fato, houve um estudo que mostrou que essa associação não foi confirmada em uma população australiana de 1165 mulheres idosas com mais de 70 anos²⁰.

Com intuito de excluir fatores confundentes que poderiam influenciar os nossos resultados, fizemos uma extensa caracterização de nossa população basal, entre os pacientes com DRC grave (estágio 4). Nenhuma diferença detectável foi encontrada em relação aos fatores de risco cardiovascular como IMC, pressão arterial, diabetes, tabagismo, dislipidemia e danos a órgãos como doença cardíaca, doença cerebrovascular e doença arterial periférica.

Considerando os desfechos secundários, as internações por todas as causas e as internações por LRA, quando comparadas com o grupo DRC estágios 1 a 3 os grupos, estágio 4 cistatina-C apenas e estágio 4 combinado tiveram uma RTI significativamente maior desses eventos. Esses resultados estão de acordo com o papel já demonstrado da cistatina C na predição de LRA por todas as causas²¹.

Quanto aos eventos infecciosos, a RTI foi apenas significativamente maior no grupo de estágio 4 combinado. Embora tenha havido uma RTI significativamente mais alta para o grupo cistatina C apenas no modelo não ajustado, que desapareceu no modelo ajustado.

Portanto, em pacientes idosos com DRC grave em estágio não terminal, a TFG baseada em Cis-C parece ser um melhor preditor de resultados adversos em

comparação com a TFG baseada em Cr em pacientes com estadiamento discordante. Pacientes com DRC em estágio 4 definida apenas pela creatinina pareceram ter um comportamento mais semelhante com aqueles com DRC menos grave (estágio 4_nenhum), enquanto que os resultados avaliados em pacientes com DRC estágio 4 definida apenas pela cistatina C foram semelhantes ao grupo mais grave definido como DRC estágio 4 pela cistatina C e pela creatinina.

Outros pontos fortes deste estudo incluem uma grande coorte de pacientes idosos com DRC com uma coleta de dados sistemática ao longo de um período de 2 anos, uma medição precisa da creatinina sérica e cistatina C usando ensaios padronizados e uma análise estatística rigorosa. Além disso, a idade média de nossos pacientes foi significativamente maior em relação a estudos prévios, fornecendo mais evidência para a previsão de risco em pessoas mais idosas, onde a DRC é particularmente prevalente²².

No entanto, os pontos fortes do nosso estudo devem ser equilibrados em relação às suas limitações. Como todos os participantes eram caucasianos, generalizações não podem ser feitas. Além disso, a ausência de informações sobre a albuminúria representa um ponto fraco do nosso projeto, uma vez que a albuminúria foi descrita como preditor independente de eventos adversos²³. Um maior tempo de seguimento teria fortalecido nosso estudo, principalmente para o desfecho primário do início da diálise, de modo a aumentar o número de casos incidentes. Ainda assim, estamos cientes que em pacientes idosos, o risco de mortalidade é superior ao risco de progressão para DRT, como foi observado no nosso estudo²⁴. Contudo, no que diz respeito ao desfecho primário de mortalidade, percebemos que aumentar o seguimento não alteraria os nossos resultados, dado que as diferenças entre as taxas de sobrevida dos grupos desapareceram ao fim de doze meses de seguimento.

Em conclusão, na nossa coorte, demonstramos que a CKD-EPI cistatina C foi superior à equação da creatinina CKD-EPI na previsão de mortalidade por todas as causas no primeiro ano, na previsão de eventos CV, internações por todas as causas e eventos de LRA, quando usada em pacientes idosos com DRC grave em estágio não terminal. Por esse motivo, esses dados não podem ser extrapolados para pacientes com estágios mais leves de DRC. Além disso, existe uma diferença de custo no doseamento da creatinina e a cistatina C, portanto, os médicos precisam compreender a sua utilidade e

analisar o custo-benefício da TFGe baseada cistatina C. Por outro lado, a sua capacidade de previsão de eventos adversos e piores desfechos poderá ajudar na tomada de decisão clínica: a intervir no grupo de pacientes que mais beneficiará da progressão de cuidados e evitar o tratamento excessivo naqueles que não beneficiarão. Outras investigações com estudos prospectivos, medição de albuminúria e dados de custo-eficácia, são necessárias para validar a nossa hipótese de que a cistatina C poderá representar uma ferramenta confiável para identificar o grupo de pacientes com maior risco de desfechos adversos e pior prognóstico global.

CONTRIBUIÇÃO DO AUTOR

Todos os autores contribuíram com a concepção e formatação do estudo. A preparação do material e a coleta de dados foram realizadas por Joana Tavares, Josefina Santos, Filipa Silva, João Oliveira, Andreia Campos e António Cabrita. A análise dos dados foi realizada por Jorge Malheiro. O primeiro rascunho do manuscrito foi escrito por Joana Tavares e todos os autores comentaram as versões anteriores do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305.
- Aucella F, Guida CC, Lauriola V, Vergura M. How to assess renal function in the geriatric population. *J Nephrol.* 2010;23 Suppl 15:S46-54.
- Flamant M, Haymann JP, Vidal-Petiot E, Letavernier E, Clerici C, Boffa JJ, et al. GFR estimation using the Cockcroft-Gault, MDRD study, and CKD-EPI equations in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(5):847-9.
- Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(4):622-7.
- Corsonello A, Pedone C, Bandinelli S, Ferrucci L, Antonelli Incalzi R. Predicting survival of older community-dwelling individuals according to five estimated glomerular filtration rate equations: The InChianti study. *Geriatr Gerontol Int.* 2018;18(4):607-14.
- Van Pottelbergh G, Vaes B, Adriaenssens W, Mathei C, Legrand D, Wallemacq P, et al. The glomerular filtration rate estimated by new and old equations as a predictor of important outcomes in elderly patients. *BMC Med.* 2014;12:27.
- Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med.* 2013;369(10):932-43.
- Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation.* 2007;115(2):173-9.
- Carretero RG, Perez OB, Esteban RG, Medina LV. CYSTATIN C AS A PREDICTOR OF MORTALITY AND CARDIOVASCULAR RISK IN A HYPERTENSIVE POPULATION. *Journal of Hypertension.* 2018;36:e120.
- Krolewski AS, Warram JH, Forsblom C, Smiles AM, Thorn L, Skupien J, et al. Serum concentration of cystatin C and risk of end-stage renal disease in diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(11):2311-6.
- Malheiro J, Santos J. Use of equations for glomerular filtration rate estimation in the elderly. *Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension.* 2014;28:22-30.
- Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney International Supplements.* 2013;3(1):19-62.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
- Rattanasompattikul M, Feroze U, Molnar MZ, Dukkipati R, Kovesdy CP, Nissenson AR, et al. Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(6):1813-23.
- Kottgen A, Selvin E, Stevens LA, Levey AS, Van Lente F, Coresh J. Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis.* 2008;51(3):385-94.
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(1):20-9.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
- Bengtsson E, To F, Hakansson K, Grubb A, Branen L, Nilsson J, et al. Lack of the cysteine protease inhibitor cystatin C promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(10):2151-6.
- Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int.* 2009;75(6):652-60.
- Lim WH, Lewis JR, Wong G, Turner RM, Lim EM, Thompson PL, et al. Comparison of estimated glomerular filtration rate by the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) equations with and without Cystatin C for predicting clinical outcomes in elderly women. *PLoS One.* 2014;9(9):e106734.
- Herget-rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney International.* 2004;66(3):1115-22.
- Lamb EJ, Stevens PE, Deeks JJ. What is the best glomerular filtration marker to identify people with chronic kidney disease most likely to have poor outcomes? *BMJ : British Medical Journal.* 2015;350:g7667.
- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-81.
- Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, Shlipak MG, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, et al. Chronic kidney disease and the risk of end-stage renal disease versus death. *J Gen Intern Med.* 2011;26(4):379-85.