



A UTILIZAÇÃO DA CISTATINA C NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA INSUFICIÊNCIA RENAL

THE USE OF CYSTATIN C IN THE EARLY DIAGNOSIS OF RENAL INSUFFICIENCY

Gustavo Pereira Rocha ¹
Rita de Cássia Valente Ferreira ²

RESUMO

A insuficiência renal aguda pode ter etiologias pré-renais, renais e pós-renais e, quando estabelecida poderá fazer com que a taxa de filtração glomerular caia rapidamente favorecendo a manifestação de distúrbios sistêmicos. A avaliação precisa de biomarcadores precoces de lesão renal se torna uma alternativa essencial para o rápido início da terapêutica. A dosagem sérica de creatinina (e sua depuração) tem sido o método mais utilizado na rotina laboratorial, embora apresente limitações bem esclarecidas. Na busca de um de um novo marcador biológico que contemple das características próximas de um marcador considerado ideal, estudos têm investigado a ação da cistatina C como uma alternativa confiável para ser implantada na clínica a fim de refletir a função renal de forma mais precoce e precisa.

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

ABSTRACT

Acute renal failure may have pre-renal, renal and post-renal etiologies and, when established, may cause the glomerular filtration rate to drop rapidly favoring manifestations of systemic disorders. Precise assessment of early biomarkers of renal injury becomes an essential alternative for diagnosis and therapy. Serum creatinine (and its clearance) has been the most commonly used method in the laboratory routine, although it has well-established limitations. In the search for one of a new biological marker that contemplates the characteristics close to a marker considered ideal, studies have investigated the action of cystatin C as a reliable alternative to be implanted in the clinic in order to reflect the renal function in a more precocious and precise.

Keywords: Acute renal failure; Glomerular filtration rate; Cystatin C.

^{1,2} Centro Universitário Toledo de Araçatuba – UniToledo

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) é caracterizada pela perda rápida da função renal e pode ser ocasionada por fenômenos desencadeados antes, após ou no próprio tecido renal (CERQUEIRA, TAVARES e MACHADO, 2014). O diagnóstico da IRA na maioria das vezes é tardio, o que se torna um grande desafio quando na detecção da lesão em tempo de iniciar uma terapia intervencionista efetiva (CERQUEIRA, TAVARES e MACHADO, 2014).

A IRA é descrita como a incapacidade dos rins em exercerem suas funções basais de excreção e manutenção da homeostase hidroeletrólítica do organismo e após o estabelecimento do comprometimento renal, a taxa de filtração glomerular (TFG) cai rapidamente causando distúrbios sistêmicos, como acidose metabólica e hipercalcemia (ALVIM, 2013). A TFG é definida como *clearance* (ou depuração) de substâncias presentes no plasma, metabolizadas exclusivamente pelos rins e filtradas livremente pelos glomérulos, elas são o principal indicador de função renal e a dosagem deste parâmetro pode contribuir para o diagnóstico laboratorial precoce de IRA (STEVENS *et al.*, 2006; NERI, 2007; NOVO, 2009).

De acordo com os dados epidemiológicos de IRA descritos por ALVIM (2013), os grupos com maior incidência são os pacientes hospitalizados (5-10 vezes mais na população hospitalizada do que na comunidade em geral), e em especial aqueles internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) onde as taxas variam de 10-90%, uma vez que a IRA se correlaciona, também, com o aumento no tempo de internação. O autor acrescenta que normalmente 50% dos pacientes com IRA e que necessitam de Terapia de substituição renal (TSR) tendem a progressão para o óbito, confirmando FILHO (2017), que relata que a mortalidade por IRA é alta e se acentua especialmente nos casos em que há necessidade de diálise, com índices recentes entre 50% a 60%.

Em homeostase, concentrações plasmáticas de uma determinada substância como indicadora da função renal são completamente dependentes de sua depuração e refletem diretamente na TFG de forma eficaz e precisa, sendo classificados como marcadores e devem ter algumas características: produção constante com pronta difusão no espaço extracelular, ser livremente filtrado pelo glomérulo renal, ausência de ligação a proteínas plasmáticas, sem interferências de reabsorção e secreção tubular, sem eliminação extra-renal ou degradação, dispendioso de ensaio acurado e reprodutível, sem interferência de outras substâncias do organismo, manutenção constante do seu nível circulante por não ser influenciado por outras doenças, de baixo custo, e, principalmente, sendo o mais próximo possível dos valores reais de TFG (PRATES *et al.*, 2007; STEVENS *et al.*, 2006; DUSSE *et al.*, 2016).

Nos últimos anos foram estudadas diversas proteínas plasmáticas que apresentam um baixo peso molecular com potencial a ser um marcador da TFG sendo que a ureia e a creatinina são os marcadores endógenos mais frequentemente usados e estudados para a avaliação clínica da TFG, mas estas substâncias sofrem a influência de diversos fatores em sua produção, como, por exemplo, a ingestão de proteínas e massa muscular (SODRÉ, COSTA e LIMA, 2007; KIRSZTAJN, 2007; DUSSE *et al.*, 2006).

Em 1985 a cistatina C foi indicada como um possível marcador de função renal (MUSSAP e PLEBANI, 2004). A cistatina C é produzida constantemente por lisossomos das células nucleadas do organismo e está presente em diversos fluidos biológicos como o soro, líquido seminal, líquido cefalorraquidiano. Apresenta a taxa de produção constante e menos variável do que a da creatinina, além de não ser influenciada pela massa muscular, processos infecciosos, estado nutricional ou febre (DUSSE *et al.*, 2016; KIRSZTAJN, 2007).

De acordo com WAGNER e SANTOS (2014), os níveis séricos de cistatina C entre homens, mulheres e crianças possui pouca variação devido à sua constante síntese após o primeiro ano de vida, ao contrário da creatinina que é dependente da massa muscular do indivíduo, assegurando um fator vantajoso para este primeiro marcador endógeno.

Considerando a possibilidade do uso do marcador cistatina C para o diagnóstico precoce de IRA, torna-se importante conhecer as características deste marcador, bem como vantagens e limitações do seu uso na rotina laboratorial.

O objetivo da presente revisão bibliográfica será avaliar o uso da dosagem do marcador cistatina C para melhora no diagnóstico precoce da doença renal aguda. Analisar as vantagens e desvantagens existentes em relação à dosagem de cistatina C para o diagnóstico precoce da insuficiência renal.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa enquadra-se em um estudo de revisão bibliográfica descritiva a partir de artigos nacionais e internacionais obtidos das bases de dados PUBMED (US National Library of Medicine), SCIELO (Scientific Eletronic Library) e MEDLINE (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde.) e livros relacionados. Os idiomas pré-estabelecidos para esta revisão foram português e inglês. A busca será conduzida utilizando-se as palavras-chaves e descritores: cistatina C, insuficiência renal e taxa de filtração glomerular.

3. DISCUSSÃO

É um fato determinado que a função renal declina de maneira progressiva na maioria das patologias que acometem os rins, levando a complicações como hipertensão arterial, desnutrição, anemia, neuropatia e uma redução da qualidade de vida (STEVENS *et al.*, 2006; ALVIM, 2013). Para fins diagnósticos e tratamentos, a IRA é dividida em 3 etiologias, sendo elas: pré-renal, a qual é desencadeada por doenças que levam a uma hipoperfusão renal (como hipovolemia ou diminuição do débito cardíaco) sem que haja o comprometimento da integridade do parênquima renal, sendo esta a principal causa do desencadeamento de IRA, contemplando o índice de 55% delas; renal, a qual é desencadeada por doenças que atingem diretamente o parênquima renal, responsável por 40% dos quadros de IRA; e, por fim, as etiologias denominadas pós-renais, as quais advêm de doenças associadas à obstrução do trato urinário, intervindo com a porcentagem de 5% dentre as etiologias existentes de IRA (NUNES *et al.*, 2010).

Conforme o que relataram NUNES *et al.* (2010), a ocorrência de IRA aumenta com o passar da idade, sendo 3,5 vezes maior em indivíduos com idade superior a 70 anos, os quais garantem a perda progressiva da TFG (1ml/min/1,73m² por ano após os 30 anos).

A avaliação precisa da função dos rins é extrema importância na rotina clínica, servindo como um dos fatores cruciais para o diagnóstico, monitorização e prognóstico do quadro clínico do paciente e a avaliação da TFG é a maneira mais indicada de aferir a função renal (PRATES *et al.*, 2007) pois ela se apresenta reduzida mesmo antes do aparecimento dos sinais clínicos de insuficiência renal, o que enaltece a importância da dosagem laboratorial de marcadores precoces de lesão renal para que estes possam conduzir o clínico a estabelecer um diagnóstico precoce da lesão renal e classificar a doença de base (GABRIEL, NISHIDA e KIRSZTAJN, 2011; SOUZA, 2012). Os autores acrescentam que mesmo sendo o principal apontador de função renal em indivíduos sadios e doentes ainda há dificuldade para a definição precisa desta a TGF na prática clínica, de modo que seja possível detectar eventual estabelecimento de uma lesão que esteja comprometendo a função dos rins.

É necessário entender que os métodos atualmente disponíveis para a determinação da TFG nem sempre se utilizam da detecção de marcadores considerados ideais (GABRIEL, NISHIDA e KIRSZTAJN, 2011), o que dificulta o reconhecimento precoce da doença renal e o ajuste de medicamentos para os pacientes para que não ocorra a evolução do quadro para a falência renal (PRATES *et al.*, 2007).

Assim, se torna imprescindível o ajuste das doses dos medicamentos para que não haja a evolução do quadro para a falência renal, tornando-se, de fato, notório a importância da detecção precoce e tratamento (PRATES *et al.*, 2007).

Atualmente são considerados marcadores ideais para a avaliação e determinação da TFG apenas substâncias exógenas, destacando as seguintes: a inulina, o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), o ácido etilenodiaminopentacético (DTPA), o iotalamato e, mais recentemente aplicado para este fim, o iohexol; entretanto a aplicabilidade destas substâncias é limitada por conta de serem técnicas caras e que demandam de um tempo prolongado para a sua realização e não são práticas usuais na rotina laboratorial (GABRIEL, NISHIDA e KIRSZTAJN, 2011). Já os marcadores endógenos (como a ureia, creatinina e cistatina C) são considerados de determinação menos complexa e tendem a oferecer resultados mais rapidamente, acrescentam os autores.

Sendo um dos primeiros indicadores estudados, a ureia possui poucos dos atributos para ser considerada como um biomarcador ideal para a determinação da TFG (MUSSAP e PLEBANI, 2004). Apresenta uma produção estável, porém variável durante o dia e sua concentração sérica depende diretamente da alimentação do indivíduo e do teor do catabolismo proteico, do estado de hidratação do paciente, pela presença de sangramento intestinal, pelo uso de medicamentos corticosteroides e sofre o processo de reabsorção tubular, subestimando a TFG quando no cálculo de sua depuração (PRATES *et al.*, 2007; DUSSE *et al.*, 2016; KIRSZTAJN, 2007). Sabe-se que a ureia é um metabólito derivado da degradação de proteínas no fígado, sendo que 90% destas são excretadas pelos rins e os demais 10% é metabolizada no intestino e excretado pelo trato gastrointestinal (DUSSE *et al.*, 2016). Os autores validam que a produção de ureia diminui em vigências de condições como a insuficiência hepática. Devido ao seu baixo peso molecular, a ureia é livremente filtrada no glomérulo renal e sofre reabsorção tubular (40-70%), não refletindo um índice fidedigno na TFG (KIRSZTAJN, 2007). Segundo STEVENS *et al.* (2006), o jejum prolongado pode causar a elevação da proteólise endógena para o organismo fazer uso dos aminoácidos como fonte energética, aumentando a concentração sérica de ureia.

A creatinina sérica é atualmente o marcador endógeno mais comumente utilizado na prática laboratorial, seja através de sua determinação sérica isolada ou em conjunto com a coleta de urina no período de 24 horas para a análise de sua taxa de depuração (MUSSAP e PLEBANI, 2004).

A creatinina é um produto residual da creatina, substância que sofre a transformação para a forma de creatinina no tecido muscular, no qual 1-2% da creatina livre se converte espontânea e irreversivelmente em creatinina diariamente (KIRSZTAJN, 2007). Assim sendo, a quantidade de

creatinina produzida é diretamente dependente da massa muscular, no entanto não apresenta grandes variações diárias quando comparada a ureia (SODRÉ, COSTA e LIMA, 2007). A sua concentração sérica é o reflexo de sua produção, sendo então, proporcional à massa muscular; podendo também ser influenciada pela idade e sexo, o que demonstra uma consideração variável intra e interindividual, refletindo e justificando o seu nível plasmático mais elevado em indivíduos adultos do que em crianças e superior em homens que em mulheres (SODRÉ, COSTA e LIMA, 2007; BASTOS e KIRSZTAJN, 2011).

Indivíduos que perdem massa muscular, evento vital com o passar da idade, ou ganham músculos com o crescimento irão apresentar valores falsamente diminuídos ou aumentos da creatinina sérica (KIRSZTAJN, 2007). Existem também alguns fatores externos que atuam interferindo na determinação analítica aumentada da creatinina, podendo citar algumas drogas como cefalosporina, ácido ascórbico e algumas substâncias endógenas, como a cetona (PRATES *et al.*, 2007). Por outro lado, níveis de bilirrubina e glicose tendem a reduzir os valores de creatinina e, assim como também, as drogas como a cimetidina e o trimetoprim agem inibindo a secreção tubular da creatinina, elevando o seu nível sérico mesmo a TFG não estando afetada.

A estimativa da TFG em indivíduos idosos é considerada extremamente difícil por conta do declínio da função renal com o aumento da idade, já que o número de glomérulos se reduz de aproximadamente 1 milhão por rim para 600.000 ou menos em torno dos oitenta anos de idade, o que diminui a área de filtração e a permeabilidade da membrana basal glomerular, a qual não é refletida pelo aumento da creatinina, em virtude da redução da massa muscular que ocorre em idosos (TAN *et al.*, 2002). Além da idade, a creatinina sofre o processo de secreção tubular, ou seja, ser secretada pelos túbulos renais, superestimando a TFG, especialmente em pacientes com função renal diminuída (DUSSE *et al.*, 2016). Em condições normais, a depuração tubular de creatinina corresponde a aproximadamente 10 a 20% da depuração renal da mesma (PRATES *et al.*, 2007) e como esse percentual depende de seu nível plasmático e da massa de tecido tubular funcionante, em algumas situações a depuração tubular da creatinina pode atingir 50 a 70% da depuração renal, acrescentam. É necessário o conhecimento de que a dosagem de creatinina detecta a agressão renal estabelecida apenas quando a TFG renal já foi 50% acometida (BASTOS e KIRSZTAJN, 2011).

Quando determinada através da depuração endógena da creatinina (ou *clearance* de creatinina), há a possibilidade do erro característico à coleta de urina de 24 horas, sendo assim, as diretrizes da *The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (NKF) e a Sociedade Brasileira de Nefrologia indicam que a análise da determinação plasmática da creatinina isolada não é a maneira mais acurada para estimar o nível da função dos rins, necessitando da

implantação de equações que levem em conta outros fatores além do índice sérico de creatinina, tais como a idade, sexo, raça e índice de massa corporal (IMC). Com a intenção de driblar as referidas limitações, diversas fórmulas foram desenvolvidas para estimar a depuração de creatinina, as quais fazem uso da concentração sérica de creatinina e dados antropométricos.

No ano de 1973, os pesquisadores Cockcroft e Gault publicaram uma fórmula (Tabela 1) que levava em consideração a idade e o peso, mas não a raça do indivíduo. Inicialmente esta equação foi desenvolvida para uso em indivíduos do sexo masculino e, mais tarde, por conta da extensão de sua aplicabilidade, através de um ajuste arbitrário de 85%, passou a ser usado no sexo feminino (TAN *et al.*, 2002; PRATES *et al.*, 2007). Esta fórmula chamada “fórmula de Cockcroft-Gault” foi rapidamente aceita por conta da facilidade de seu cálculo e a sua aplicabilidade clínica, porém é sabido que esta fórmula superestima a TFG em indivíduos sem perda significativa de função renal. Além disso, a fórmula de Cockcroft-Gault não foi validada em determinadas nefropatias, como por exemplo a nefropatia diabética, sendo assim, sendo propostas novas fórmulas tentando contemplar a resolução das variáveis existentes (TAN *et al.*, 2002).

Tabela 1: Fórmula de Cockcroft-Gault (1973): Equações propostas para o cálculo da estimativa da TFG

Equação de Cockcroft-Gault

Depuração da creatinina (ml/min)= $(140 - \text{idade}) \times \text{peso} / \text{creatinina sérica} \times 72$ (x 0,85 se mulheres)

Fonte: (TAN *et al.*, 2002; PRATES *et al.*, 2007).

Em 1999, uma equação mais complexa foi publicada (Tabela 2), a qual era baseada na análise dos dados obtidos através do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), onde, a estimativa da TFG baseada no MDRD original foi apresentada utilizando apenas dados de idade, sexo, etnia e creatinina sérica (FILLER e LEPAGE, 2003; PRATES *et al.*, 2007). Essa equação foi incluída como marcador da TFG nas *Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease*, publicados em 2002 pelo *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of the National Kidney Foundation* (K/DOQI).

Tabela 2: Equações propostas para o cálculo da estimativa da TFG baseada no estudo Modification of Diet in Renal Disease

Equação inicial estudo MDRD
TFG (ml/min/1,73m ²)= 186 x (creatinina sérica) ^{-1,154} x (idade) ^{-0,203} x (0,742 se mulheres)x (1,210 se afro-americanos)
Equação final estudo MDRD
TFG (ml/min/1,73m ²): $\exp\left(1,911 + \frac{5,249}{\text{creatinina}} - \frac{2,114}{\text{creatinina}} - 0,00686 \times \text{idade} - 0,205 \text{ (se mulher)}\right)$
Se creatinina sérica <0,8 mg/dl, usar 0,8 para creatinina.
MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

Fonte: (FILLER e LEPAGE, 2003; PRATES *et al.*, 2007).

A cistatina C, também conhecida como traço gama e pós-gama-globulina, é uma proteína não glicada, sendo um dos 11 membros da superfamília das cistatinas de baixo peso molecular (13,36 Da na forma não hidroxilada) que atua inibindo as cisteíno proteases e pode ser mensurada no soro ou plasma humano (DUSSE *et al.*, 2016; KIRSZTAJN, 2007). Composta por 120 aminoácidos dispostos em uma cadeia polipeptídica simples é uma substância endógena que está presente em todas as células nucleadas e é produzida de forma contínua e estável (KIRSZTAJN, 2007). O gene que codifica a cistatina C foi sequenciado e localiza-se no cromossomo 20 (UCHIDA e GOTOH, 2002).

A cistatina C foi identificada pela primeira vez em 1961, quando Jorgen Clausen relatou a presença de uma proteína presente no líquido cefalorraquidiano humano, que apresentava um padrão de migração em eletroforese na região gama (SOUZA, 2012). No mesmo ano ela foi identificada na urina por Butler e Flynn e, a partir daí, essa mesma proteína foi encontrada em outros fluídos biológicos (entre eles plasma sanguíneo, líquidos ascítico e pleural). Em 1985 foi demonstrada, pela primeira vez, a grande correlação inversa da cistatina C com a TFG (SOUZA, 2012). Por conta da referida correlação, um novo interesse na cistatina C como um marcador da TFG foi originado, o qual vem crescendo e atualmente sendo considerada uma forte concorrente da creatinina na avaliação de pacientes com doenças renais (PRATES *et al.*, 2007).

A cistatina C é amplamente distribuída nos fluidos biológicos e considerada a inibidora fisiológica das proteases endógenas da cisteína, pois possui o papel de inibir as proteases que são secretadas pelos lisossomos de células doentes ou rompidas, protegendo o tecido conjuntivo contra a destruição proteolítica (CAMARGO, 2011; SOUZA, 2012), possuem uma sequência estrutural particular em sua estrutura, o que as tornam capazes de se ligar às cisteíno-proteases de forma reversível (SOUZA, 2012).

Além de desempenhar seu papel fisiológico como inibidora das proteinases e atuar como marcador de função renal, ela possui diversas outras funções, tais como servir como marcador prognóstico em diferentes aspectos da fisiopatologia cardiovascular, atuar na modulação do sistema imunológico, atividade antibacteriana e antiviral e possui também proteção à lesão cerebral (MUSSAP & PLEBANI, 2004).

A cistatina C é filtrada livremente pelos glomérulos renais (em virtude de seu baixo peso molecular em combinação com uma carga elétrica positiva em pH fisiológico), sendo em seguida reabsorvida nos túbulos proximais distais, onde ocorre reabsorção quase completa (99%) pelas células tubulares e posteriormente é degradada por enzimas dentro dos lisossomos destas células (DUSSE *et al.*, 2016) não retornando à corrente sanguínea em sua forma original, podendo retornar à circulação na forma de peptídeos menores e/ou seus aminoácidos constituintes e sua concentração urinária é praticamente indetectável (KIRSZTAJN, 2007). Deste modo também, em homeostasia fisiológica, a concentração urinária de cistatina C é escassa, e por este motivo a análise sérica deste biomarcador é indicada e considerada para a determinação do *clearance* da TFG (SCHWARTZ & FURTH, 2007; SOUZA, 2012).

Os principais atributos da cistatina C como um biomarcador para a avaliação da filtração glomerular são o pequeno tamanho molecular, o alto ponto isoelétrico (de 9,3) e sua produção constante, características essas que facilitam a filtração através da membrana glomerular. Assim, a concentração sérica dependerá quase exclusivamente da capacidade de filtração glomerular (NERI *et al.*, 2010).

Ao contrário da dosagem de ureia e creatinina, a concentração sérica de cistatina C não sofre interferência do volume da massa muscular, do sexo, idade, peso, da alimentação, peso corporal ou da massa magra (ANTOIGNONI *et al.*, 2005; NERI *et al.*, 2010). Sendo assim, não há relatos descritos na literatura mencionando diferença relevante entre os valores de referência (VR) para o sexo masculino e o feminino; produção afetada por processos inflamatórios, neoplasias ou estados febris (NERI *et al.*, 2010); ingestão de proteínas e estado nutricional na avaliação da função renal (GABRIEL, NISHIDA e KIRSZTAJN, 2011). Além disso, destaca-se que após o primeiro ano de idade a concentração de cistatina C já se torna estável, sendo o VR idêntico ao dos adultos (entre 0,6 a 1,12mg/l) (TAN *et al.*, 2002; FILLER *et al.*, 2005; UCHIDA e GOTOH, 2002).

Na população pediátrica a cistatina C demonstra-se em vantagem sobre a creatinina sérica quando na detecção precoce da redução da TFG, uma vez que esta população possui uma massa muscular reduzida, principalmente tratando-se de crianças com idade inferior a 4 anos de vida, os

quais irão apresentar um valor muito reduzido de sérico de creatinina; NERI *et al.*, 2010). Filler *et al.* (2005), relataram que a cistatina C sérica é maior em crianças que são submetidas a transplante renal devido a imunossupressão influenciada pelos pacientes que fizeram uso de prednisona (corticoide) e ciclosporina A.

Diante do reflexo de que o volume renal diminui em pacientes idosos e que conseqüentemente haverá a diminuição da TFG e da perfusão renal, a cistatina C é considerada como melhor marcador de função renal do que a creatinina sérica em idosos (PRATES, *et al.*, 2007).

A respeito dos métodos de medida para a cistatina C, os mesmos devem ser automatizados e livres de interferências conhecidas (PRATES, *et al.*, 2007). O método analítico atual para a dosagem sérica de cistatina C é o de espectrofotometria baseada na turbidimetria. A estabilidade da amostra de soro coletada no laboratório pode ser armazenada a 4°C ou congelada durante seis meses sem que haja qualquer perda da concentração inicial da cistatina C (ANTOIGNONI *et al.*, 2005; NERI *et al.*, 2010).

A cistatina C, quando comparada com a creatinina sérica, contempla o título de possuir melhor acurácia e é considerada por CAMARGO (2011) um melhor marcador para estimar a TFG em indivíduos com pequenas ou grandes perdas da função dos rins, pois alguns fatores têm sido relacionados com a obtenção de variações da medida da cistatina C que independem da função renal, por exemplo o melanoma, câncer de cólon e infecção pelo HIV são causas extrarrenais associadas ao aumento nos níveis séricos de cistatina C em humanos.

A cistatina C também é influenciada pela ação dos hormônios tireoidianos (aumentada em hipertireoidismo e diminuída em hipotireoidismo), sendo esta interferência possivelmente ocorrida por influência direta dos hormônios tireoidianos na taxa de produção desta proteína por conta dos efeitos desses hormônios sobre a hemodinâmica renal, a homeostase renal de sal e água e o transporte tubular ativo de sódio, potássio e íons hidrogênio; também não apresenta VR padronizados por faixa etária e é de alto custo (GABRIEL, NISHIDA e KIRSZTAJN, 2011; NOVO, 2009).

Foi feita uma recomendação da NKF a qual diz respeito ao desenvolvimento de uma equação empregando a cistatina C como marcador da TFG em substituição à creatinina (PRATES *et al.*, 2007). A acurácia da dosagem de cistatina C para estimar a TFG dependeu de algumas equações (Tabela 3), assim como às equações baseadas na creatinina sérica para a avaliação e determinação da TFG, que foram desenvolvidas nos últimos anos, estas as quais foram validadas em várias populações, acrescentam os mesmos autores. Segundo os investigadores que utilizaram estas fórmulas, algumas destas apresentaram melhor desempenho ou classificaram como resultado similar

quando comparada com equações que fazem o uso da creatinina; já para outros, a combinação de ambas as dosagens séricas foi a melhor opção (CAMARGO, 2011).

Tabela 3: Equações para a estimativa da TFG com base na dosagem de cistatina C sérica (mg/L) isoladamente ou em combinação com a creatinina sérica (mg/dL)

Autores	Fórmulas propostas
HOEK et al.	$TFG = -4,32 + 80,35 \times 1 / \text{cistatina}$
TAN et al.	$TFG = 87,1 / \text{cistatina} - 6,87$
RULE et al.	$TFG = 66,8 \times \text{cistatina} - 1,30$
GRUBB et al.	$TFG = 99,19 \times \text{cistatina} - 1,713 \times 0,823$ (se sexo feminino)
GRUBB et al.	$TFG = 87,62 \times \text{cistatina} - 1,693 \times 0,94$ (se sexo feminino)
MACISAAC et al.	$TFG = 86,7 / \text{cistatina} - 4,2$
LARSSON et al.	$TFG = 77,239 \times \text{cistatina} - 1,2623$
STEVENS et al.	$TFG = 177,6 \times \text{creatinina} - 0,65 \times \text{cistatina} - 0,57 \times \text{idade} - 0,20 \times 0,82$ (se sexo feminino) $\times 1,11$ (se raça negra)

Fonte: (GABRIEL, NISHIDA e KIRSZTAJN, 2011; SOUZA, 2012).

Assim como ocorreu com a creatinina, equações necessitam ser desenvolvidas e validadas para tornar a dosagem de cistatina C confiável para a avaliação da TFG; por conta disto algumas equações foram criadas (Tabela 4) e já têm sido sugeridas, porém nenhuma delas foi avaliada através de estudos de grande porte a fim de ser divulgada e aplicada na rotina clínica (TAN *et al.*, 2002; FILLER e LEPAGE; PRATES *et al.*, 2007).

Tabela 4: Equações propostas para a estimativa da TFG através do uso de cistatina C (mg/l)

$TFG\text{-iohexol (ml/min/1,73m}^2) = (87,1/\text{cistatina C plasmática}) - 6,87$
$TFG\text{-iohexol (ml/min/1,73m}^2) = 124 / \text{cistatina C sérica} - 22,3$
$TFG\text{-iohexol (ml/min)} = 99,434 \times \text{cistatina C}^{-1,5837}$
$TFG\text{-iohexol (ml/min)} = 99,19 \times \text{cistatina C}(-1,713) \times (0,823 \text{ se mulher})$
$\text{Log (TFG) }^{99}\text{Tc-DTPA (ml/min/1,73m}^2) = 1,962 + [1,123 \times \text{log } 1/(\text{cistatina C})]$

Fonte: (PRATES *et al.*, 2007).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dosagem da cistatina C quando comparada à da creatinina sofre menos interferências e exibe maior acurácia, sensibilidade e especificidade na detecção precoce da diminuição da TFG, particularmente em graus leves da perda da função renal. Foram realizados e estão em andamento numerosos estudos para se definir melhor o papel da cistatina C e esses dados reforçam que ela é uma candidata plausível para a avaliação da TFG, já que sua determinação pode ser feita em soro ou

plasma, nas mesmas condições de coleta da creatinina. Seu valor de referência irá depender do que é descrito na bula.

Apesar de não ter sido testada em muitas condições, a determinação sérica da cistatina C tem sido apontada como uma alternativa para ser usada na prática clínica em todo o mundo, no entanto a sua determinação ainda é de alto custo (alguns laboratórios custeiam o exame em aproximadamente oito vezes mais que o da creatinina), o que justifica sua baixa aplicabilidade na maioria dos serviços e suas limitações ou as situações em que está indicada a sua aplicação não foram claramente esclarecidas.

Por outro lado, a creatinina sérica e sua depuração são marcadores utilizados atualmente em laboratórios de pequeno e grande porte, de fácil acesso, de baixo custo, cujas limitações são claramente conhecidas e que pode ser usado de forma rotineira para a avaliação da função renal.

Sendo assim, apesar das vantagens encontradas para o uso da cistatina C ainda existe carência de maiores estudos sobre essa proteína e maior aplicabilidade clínica em testes mais acessíveis que justifiquem a escolha desse marcador para o diagnóstico precoce das patologias renais.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVIM, R. R. **A Cistatina C como biomarcador precoce e diagnóstico de lesão renal aguda**. Trabalho de conclusão de curso (Monografia) – Curso de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Bahia. 47 p., 2013. Disponível em <<https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/11526/1/Ricardo%20Pires%20Alvim.pdf>>. Acesso em 5 de setembro de 2018.

ANTOIGNONI, M. T.; SIEPI, D.; PORCIELLO, F.; FRUGANTI, G. **Use of serum cistatin C determination as a marker of renal function in the dog**. Veterinary Research Communications, Amsterdam, v. 29, n. 2, p. 265–267, 2005.

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. **Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise**. J. Bras. Nefrol., vol. 33, nº 1, p. 93-108, março de 2011.

CAMARGO, E. G. **Estimativa da taxa de filtração glomerular com equações baseadas na creatinina e cistatina C séricas em pacientes com diabetes melito tipo 2**. 2011. 89 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

CERQUEIRA, D. P.; TAVARES, J. R.; MACHADO, R. C. **Fatores preditivos da insuficiência renal e algoritmo de controle e tratamento**. Rev. Latino-Am. Enfermagem. SJC-SP, 22(2): 211-7, abril, 2014.

DUSSE, L. M.; RIOS, D. R. A.; SOUSA, L. P. N.; MORAES, R. M. M. S.; DOMINGUETI, C. P.; GOMES, K. B. **Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente?**. Revista Brasileira de Análises Clínicas, junho, 2016.

FILHO, O. V. S. **Impacto da insuficiência renal aguda na mortalidade em pacientes idosos: Revisão Sistemática**. Trabalho de conclusão de curso (Monografia) – Curso de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador – Bahia, 2017. Disponível em <<https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/22552/1/Osvaldino%20Veira%20de%20Santana%20Filho.pdf>>. Acesso em 12 de dezembro de 2018.

FILLER, G.; BÖKENKAMP, A.; HOFMANN, W.; LE BRICON, T.; MARTÍNEZ-BRÚ, C.; GRUBB, A. **Cystatin C as a marker of GFR - history, indications, and future research.** *Clinical Biochemistry*, Toronto, v. 38, p. 1-8, 2005.

FILLER, G.; LEPAGE, N. **Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula?.** *Pediatr. Nephrol.*18:981-5, 2003.

GABRIEL, I. C.; NISHIDA, S. K.; KIRSZTAJN, G. M.. **Cistatina C sérica: uma alternativa prática para avaliação de função renal.** *J. Bras. Nefrol.*, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 261-267, Junho, 2011.

KIRSZTAJN, G. M. **Avaliação do ritmo de filtração glomerular.** *J. Bras. Patol. Med. Lab.* v. 46, n° 4, p. 257-264, agosto, 2007.

MUSSAP, M.; PLEBANI, M. **Biochemistry and clinical role of human cystatin C.** *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, Boca Raton, v. 41, n. 5-6, p. 467-550, 2004.

NERI, L. A. L. **Validação do método imunonefelométrico para dosagem de cistatina C, como marcador de função renal.** Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo. Biblioteca Digitais de Teses e Dissertações da USP, 2007.

NERI, L. A.; MENDES, M. E.; DAVID-NETO, E.; SUMITA, N. M.; MEDEIROS, F. S. **Determinação de cistatina C como marcador de função renal.** *J. Bras. Patol. Med. Lab.* V. 46. N. 6, p. 443-453, dezembro 2010.

NOVO, A. C. A. C. F. **Evolução dos níveis séricos de cistatina C em recém-nascidos de termo no primeiro mês de vida.** Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo. USP/FM/SBD-034/09, 2009.

NUNES, T. F.; BRUNETTA, D. M.; LEAL, C. M.; PISI, P. C. B.; RORIZ-FILHO, J. B. **Insuficiência renal aguda.** *Medicina (Ribeirão Preto)*, 43(3): 272-82, 2010.

PRATES, A. B.; AMARAL, F. B.; VACARO, M. Z.; GROSS, J. L.; CAMARGO, J. L.; SILVEIRO, S. P. **Avaliação da filtração glomerular através da medida da cistatina c sérica.** *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, vol. 29:48-55, março, 2007.

SANTOS, M.; WAGNER, R. **Cistatina C: marcador precoce para doença renal crônica em pacientes com diabetes melito tipo 2.** *Faculdades Integradas do Brasil. Cadernos da Escola de Saúde, Curitiba*, v. 2, n. suppl, p.85-101, 2014.

SCHWARTZ, G. J.; FURTH, S. L. **Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease.** *Pediatric Nephrology*, Berlin, v. 22, n. 11, p. 1839-48, 2007.

SODRE, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. **Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial.** *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Rio de Janeiro, 43(5):329-37, outubro. 2007. Disponível em <www.scielo.br/pdf/jbpm/v43n5/a05v43n5.pdf>. Acesso em 5 de setembro de 2018.

SOUZA, S. N. **Cistatina c: um novo marcador precoce de função renal.** Dissertação (Doutorado em Patologia, Clínica e Cirurgia Animal) - Universidade Federal de Goiás, 2012. Disponível em <http://ppgca.evz.ufg.br/up/67/o/Saura_Nayane_1c.pdf?1349116704>. Acesso em 5 de setembro de 2018.

STEVENS, L. A.; CORESH, J.; GREENE, T. LEVEY, A. S. **Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate.** *N. Engl. J. Med.* 354:2473-83, 2006.

TAN, G.D.; LEWIS, A. V.; JAMES, T. J.; ALTMANN, P. R. P. TAYLOR, L. J. C. **Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes.** *Diabetes Care.* 25:2004-9, 2002.

UCHIDA, K.; GOTOH, A. **Measurement of cystatin C and creatinine in urine.** *Clin Chim Acta* 323:121-8, 2002.