



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

BRUNO SANTOS MACÊDO DUARTE

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE CISTATINA C COMO MARCADOR
BIOQUÍMICO DA FUNÇÃO RENAL E SUA CORRELAÇÃO COM OUTRAS
PATOLOGIAS**

CUITÉ – PB

2013

BRUNO SANTOS MACÊDO DUARTE

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE CISTATINA C COMO
MARCADOR BIOQUÍMICO DA FUNÇÃO RENAL E SUA CORRELAÇÃO
COM OUTRAS PATOLOGIAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Coordenação do Curso de
Bacharelado em Farmácia como requisito
parcial para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia da Universidade
Federal de Campina Grande-Cuité.

ORIENTADOR: PROF DR. WYLLY ARAÚJO DE OLIVEIRA

CUITÉ-PB

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

D812r Duarte, Bruno Santos Macêdo.

Revisão bibliográfica sobre Cistatina C como marcador bioquímico da função renal e sua correlação com outras patologias. / Bruno Santos Macêdo Duarte – Cuité: CES, 2013.

30 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2013.

Orientador: Wylly Araújo de Oliveira.

1. Cistatina C. 2. Marcador renal. 3. Filtração glomerular. I.
Título.

CDU 615

BRUNO SANTOS MACÊDO DUARTE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado pelo discente **Bruno Santos Macêdo Duarte**, do Curso de Bacharelado em Farmácia, tendo obtido o conceito _____, conforme apreciação da Banca Examinadora constituída pelos professores:

Defendida e Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

PROF. DR. WYLLY ARAÚJO DE OLIVEIRA
Orientador - UFCG

PROF. DR. CARLOS MARCIO P. LEON
Membro Examinador - UFCG

PROF. DR. WELLINGTON SABINO ADRIANO
Membro Examinador - UFCG

CUITÉ – PB

2013

DEDICATÓRIA

Dedico o presente trabalho aos meus pais, irmãs e a toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida, aos amigos e colegas, pelo incentivo e pelo apoio constantes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os meus familiares, que me acompanharam e apoiaram durante toda minha vida, em especial a meu pai **Neto** a minha mãe biológica **Divânia**, a mãe que me criou **Neide**, as minhas irmãs **Ismin** e **Daniele**.

À meu orientador, **Wylly Araújo de Oliveira**, que dedicou muito do seu tempo me orientando embora tivesse outros interesses a resolver. Obrigado pelos ensinamentos, atenção, amizade e dedicação nesse período.

A todos os meus professores que são os maiores responsáveis por eu estar concluindo essa etapa na minha vida, compartilhando a cada dia seus conhecimentos conosco.

Aos meus colegas da turma que durante esses cinco anos me proporcionaram muitos momentos de alegria e que sempre me ajudaram nas horas das dificuldades. Sempre me lembrarei de vocês...**Marcelo, Mozarth, Túlio, Ítalo, Ailton, Ivson, Haroldo, Maria Luiza, Sabrina, Marcela, Marília, Larice, Allana, Monyelle, Morgana, Fabiana**.

À minha namorada **Válbia Cunha Lima** que nesses últimos momentos esteve ao meu lado apoiado e me incentivando para a conclusão desse trabalho.

Aos meus amigos que tenho como irmãos **Wanderson, Wilton, Felipe, Eriberto, Gege, Ariosvaldo, Renan Webber, Ramon, Renan Trajano, Bruno Ruffy**. Cada um do seu jeito contribui para essa minha conquista. Valeu galera!!!

Obrigado a todos vocês por participarem desta minha etapa, pois direta, ou indiretamente me fizeram crescer tanto pessoalmente como profissionalmente.

RESUMO

Atualmente a doença renal é um grande problema de saúde pública que acomete um grande número de pessoas no Brasil e no mundo. A medida da função renal é importante para prevenção e diagnóstico precoces. O marcador amplamente mais utilizado para estimar a função renal tem sido a creatinina sérica, porém com algumas limitações. Em algumas condições, o resultado encontrado da creatinina sérica deve ser corrigido (através da utilização de fórmulas que levam em consideração características próprias do indivíduo) para ser devidamente interpretado. Devido às várias influências envolvidas na quantificação da creatinina a Cistatina C foi recentemente proposta como um marcador endógeno da função renal muito mais sensível que a creatinina, permitindo que se observem alterações da filtração glomerular de maneira mais precoce que a depuração da creatinina. A Cistatina C é uma proteína não glicosilada de pequena massa molecular (13, 343 kDa), constituída de 120 aminoácidos, produzida por todas as células nucleadas, pertencente à família das cisteíno-proteases, enzimas proteolíticas envolvidas em uma série de processos patológicos. A quantidade de Cistatina C produzida pelo organismo é constante, estando à concentração periférica na dependência exclusiva do ritmo da filtração glomerular. A quantificação da Cistatina C pode ser dada pelos seguintes métodos: Nefelometria e Turbidimetria. Além de avaliar a função renal a Cistatina C também tem se mostrado importante nos diagnósticos de outras patologias e sua correlação com estas merece uma atenção especial para trabalhos futuros.

Palavras Chave: Cistatina C, marcador da função renal, filtração glomerular

ABSTRACT

Currently the renal disease is a big problem of the public health that affects a large numbers of people in Brazil and in the world. The measure of the renal function is important for the prevention and precocious diagnosis. The marker most widely used to estimate the renal function has been the serum creatinine, however with some limitations. In some conditions the result found of the serum creatinine must be corrected (through the use of formulas which take into consideration the individual own characteristics) to be duly interpreted. Due to various influences involved in the quantification of creatinine the Cystatin C was recently proposed as an endogenous marker of renal function much more sensitive than creatinine, allowing them to observe alterations in glomerular filtrations so precocious than the “clearance” of creatinine. The Cystatin C is an unglycosylated protein of low molecular weight (13,343 kDa), composed of 120 aminoacids, produced by all nucleated cells, belonging to the family of cysteine-proteases, proteolytic enzymes involved in a series of pathological processes. The quantity of Cystatin C produced by the organism is constant, being the concentration peripheral on exclusive dependence of the rhythm of glomerular filtration. The quantification of Cystatin C can be given by the following methods: Nephelometry and Turbidimetry. Besides assessing renal function, the Cystatin C also has been important in the diagnosis of other pathologies and its correlation with these deserves special attention for future works.

Keywords: Cystatin C, marker of renal function, glomerular filtration

LISTA DE SIGLAS

Cr-EDTA: Cromo-Ácido etilenodiaminotetra-acético

DCE: Depuração endógena da creatinina

DM: Diabetes mellitus

DRC: Doença renal crônica

EDTA:Ácido etilenodiaminotetra-acético

FG: Filtração glomerular

TFG: Taxa de filtração glomerular

MDRD: Modification of diet in renal disease

PENIA: Particle-Enhanced Nephelometric Immunoassay

PETIA: Particle-Enhanced Turbidimetric Immunoassay

Tc-DTPA: Ácido dietilenotriaminopenta-acético ligado ao Tecnécio

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Equações para estimativa da TFG.....	16
Tabela 2: Classificação das superfamílias das Cistatinas humanas.....	18
Tabela 3: Valores de referência para Cistatina C.....	22
Tabela 4: Vantagens da determinação sérica da Cistatina C..... em relação ao Clearance de Creatinina na avaliação da função glomerular	23

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Estrutura terciária da cistatina C humana,.....19
evidenciando o sítio de ligação (círculo vermelho).

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS.....	12
2.1 Objetivo geral.....	12
2.2 Objetivos específicos.....	12
3. METODOLOGIA.....	13
4. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
4.1 Funções Renais.....	14
4.2 Filtração Glomerular.....	15
4.3 Principais marcadores renais de rotina.....	17
4.4 Cistatina C.....	17
4.4.1 Breve Histórico.....	19
4.4.2 Estrutura.....	19
4.4.3 Estabilidade.....	20
4.4.4 Cistatina C como marcador da função renal.....	20
4.4.5 Quantificação da Cistatina C.....	20
4.4.6 Métodos de Turbidimetria e Nefelometria	21
4.4.7 Valores de referência.....	21
4.4.8 Cistatina C Versus Creatinina.....	22
4.4.9 Cistatina C e sua correlação com outras patologias.....	24
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
6. REFERÊNCIAS.....	26

1. INTRODUÇÃO

A função renal é essencial para a homeostasia do organismo sendo a manutenção quase constante da composição do ambiente interno, incluindo volume, tonicidade e distribuição dos líquidos corporais nos vários compartimentos, essencial à sobrevivência. A deficiência da função renal é fortemente associada à morbimortalidade com retenção de restos nitrogenados, alteração do volume extracelular e da homeostase dos eletrólitos e do equilíbrio ácido-básico (BRENNER 2002).

Atualmente a doença renal é um grande problema de saúde pública que acomete milhares de pessoas no Brasil e no mundo. O estudo da função e dos diversos processos patológicos renais tem despertado o interesse de muitos pesquisadores, principalmente no campo do desenvolvimento de testes que auxiliem os médicos a estabelecer um diagnóstico precoce e a classificar a doença de base (LEITE *et al.*, 2002).

Em geral, os exames laboratoriais que avaliam a função renal tentam estimar a taxa de filtração glomerular (TFG), definida como o volume plasmático de uma substância que pode ser completamente filtrada pelos rins em uma determinada unidade de tempo. A TFG é uma das mais importantes ferramentas na análise da função renal, sendo também um indicador do número de néfrons funcionais. Como medida fisiológica, ela já provou ser o mais sensível e específico marcador de mudanças na função renal (SODRÉ *et al.*, 2007).

A uréia e a creatinina são os marcadores endógenos mais usados e estudados para a avaliação clínica da TFG, mas sofrem a influência de uma série de fatores na sua produção, como, por exemplo: massa muscular, e ingestão de proteínas e para a creatinina interferências em suas análises (PRATES *et al.*, 2007).

Apesar da evolução e modernização das técnicas laboratoriais nas últimas décadas, os pesquisadores ainda estudam um marcador de função renal que seja próximo do ideal e de fácil determinação laboratorial. Estudos realizados em humanos têm indicado a Cistatina C como um marcador confiável e de rápida execução na análise da função renal pelo fato de que a Cistatina C não sofre influência de fatores extrarrenais (ANTOIGNONI *et al.*, 2005). Assim, a Cistatina C tem se tornado popular entre os nefrologistas como marcador da função renal.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral:

- Realizar uma revisão bibliográfica em artigos científicos e periódicos sobre a importância da Cistatina C no diagnóstico de doenças que alteram a função renal e sua relação com outras patologias.

2.2 Objetivos específicos:

- Verificar o verdadeiro potencial da Cistatina C como marcador de doenças renais e sua relação com outras patologias;
- Comparar sua sensibilidade diante dos marcadores de rotina (Creatinina, Uréia), no que diz respeito às doenças renais;
- Descrever as principais nefropatias que acometem a população e a importância da Cistatina C nos seus diagnósticos.

3. METODOLOGIA

Realizou-se revisão da literatura nacional e internacional utilizando o banco de dados Scielo, BVS, Bireme e PubMed; selecionaram-se artigos publicados nos últimos anos que abordavam a avaliação da função renal pela Cistatina C e sua relação com outras patologias. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa.

4. REVISÃO DA LITERATURA:

4.1 Funções Renais:

Segundo GUYTON & HALL (2006) os rins têm como principal função eliminar do corpo o material indesejado que é ingerido ou produzido pelo metabolismo. Uma segunda função é controlar o volume e a composição dos líquidos corporais. Para água e praticamente todos os eletrólitos do corpo, o equilíbrio entre ganho (devido à ingestão ou produção pelo metabolismo) e perda (devida à excreção ou consumo de metabólico) é mantido em grande parte pelos rins. As funções mais importantes dos rins são realizadas pela filtração do plasma e posterior a remoção de substâncias do filtrado em taxas variáveis, dependendo das necessidades do corpo. Portanto os rins eliminam as substâncias indesejáveis, excretado-as através da urina, enquanto devolve as substâncias que são necessárias à corrente sanguínea. Portanto as principais funções dos rins são:

- Excreção de produtos indesejáveis do metabolismo, substâncias químicas estranhas, drogas e metabólitos, como por exemplo: uréia, creatinina, ácido úrico, bilirrubina e metabólitos hormonais;
- Regulação do equilíbrio ácido-base. Junto com os pulmões os rins contribuem para regulação do equilíbrio ácido-base. Os rins são a única forma de eliminar certos tipos de ácidos do corpo (ácido sulfúrico e fosfórico);
- Regulação da produção de eritrócitos. Os rins secretam *eritropoetina* que estimula a produção de hemácias;
- Regulação da produção de 1,25-Diidroxivitamina D3 (*calcitrol*). O calcitrol é essencial para a absorção de cálcio nos ossos, o calcitrol tem um papel importante na regulação do fosfato.

- Síntese de Glicose. Durante o jejum prolongado, os rins sintetizam glicose a partir de aminoácidos e outros precursores, um processo conhecido como *gliconeogênese*.
- Regulação da pressão arterial. Os rins têm papel dominante na regulação da pressão arterial a longo prazo pela excreção de quantidades variáveis de sódio e água. O sistema rim-liquidos corporais para o controle da pressão arterial é simples: quando o corpo contém muito líquido extracelular, o volume sanguíneo e a pressão arterial se elevam. Essa elevação exerce efeito direto sobre os rins, provocando a excreção do excesso de líquido extracelular, normalizado, assim a pressão.

4.2 Filtração Glomerular (FG):

Medir adequadamente a função renal é importante não só para fazer o diagnóstico e proceder ao tratamento de doenças renais, mas, entre outras aplicações, para administrar doses adequadas de medicações, definir prognóstico, interpretar possíveis sintomas urêmicos e tomar decisão no que se refere a iniciar terapêutica renal substitutiva. Em geral, a avaliação do ritmo da FG é vista como o melhor marcador de função renal em indivíduos saudáveis ou doentes (BOSTOM *et al.*, 2002).

Nas pesquisas clínicas, a taxa de filtração glomerular é mensurada por diversos métodos, que utilizam marcadores exógenos, como a inulina, Cr-EDTA, Tc-DTPA, iodotalamato e ioexol. Como rotina na prática clínica, tais métodos são raramente solicitados pelos altos custos e execução trabalhosa, como radioatividade de alguns e disponibilidade limitada; os marcadores da TFG frequentemente empregados são endógenos: creatinina sérica e, mais recentemente, Cistatina C sérica (ZAFFANELLO *et al.*, 2007).

São características de um marcador ideal para a medida da FG: produção constante com pronta difusão no espaço extracelular, ser livremente filtrado, sem ligação às proteínas, sem reabsorção nem secreção tubular, sem eliminação extra-renal ou degradação, dispondo de ensaio acurado e reproduzível, sem interferência de outros componentes, de baixo custo, sendo o mais próximo possível dos valores reais de FG (STEVENS *et al.*, 2006).

A Doença renal crônica (DRC) é definida como dano renal ou FG diminuída (<60 ml/min/1,73 m²) por três ou mais meses, sendo um problema de saúde mundial. A medida da FG é a melhor forma para a avaliação da função renal. Uma FG <60 ml/min/1,73 m² aumenta a prevalência de complicações da DRC, além de identificar um imprescindível ajuste de doses de medicamentos. Para a definição de falência renal é considerada uma FG menor que 15 ml/min/1,73 m² como ponto de corte (LEVEY *et al.*, 2003).

Abaixo na tabela 1 encontram se algumas equações para estimativa da TFG:

Tabela 1: Equações para estimativa da TFG:

FORMULAS
<p>Equação de Cockcroft-Gault: $[140 - \text{idade}(\text{anos}) \times \text{peso}(\text{kg})] / 72 \times \text{Creatinina sérica}(\text{mg/dl}) \times [0,85 \text{ se o paciente for do sexo feminino}]$</p>
<p>Equação de MDRD completa: $170 \times [\text{creatinina sérica}(\frac{\text{mg}}{\text{dl}})]^{-0,999} \times [[\text{idade}]^{-0,176} \times [0,762 \text{ se mulher}] \times [1,18 \text{ se o paciente for negro}] \times [\text{uréia sérica}(\text{mg/dl})]^{-0,17} \times [\text{albumina sérica}(\text{g/dl})]^{0,318}]$</p>
<p>Equação MDRD abreviada: $186 \times [\text{creatinina sérica}(\text{mg/dl})]^{-1,154} \times [\text{idade}]^{-0,203} \times [0,742 \text{ se mulher}] \times [1,21 \text{ se negro}]$</p>

Fonte: SODRÉ *et al.*, (2007) Avaliação da função renal e da lesão renal: Um desafio laboratorial.

A equação do estudo MDRD inclui muitas variáveis, entre elas creatinina sérica, uréia sérica, albumina, idade, gênero e raça. Essa equação, pela complexidade dos cálculos, requer relativo conhecimento de matemática ou um programa de computação capaz de realizar o cálculo. Apesar dos estudos conduzidos, principalmente nos Estados Unidos da América (EUA), demonstrarem que essa equação é mais eficaz em detectar alterações em pacientes na fase inicial da doença renal a dificuldade de categorizar indivíduos brasileiros quanto à raça tem dificultado seu uso na população nacional (PLETSCH *et al.*, 2010).

4.3 Principais marcadores renais de rotina (Uréia e Creatinina):

A uréia e a creatinina são os marcadores endógenos mais usados e estudados para a avaliação clínica da FG, mas sofrem a influência de uma série de fatores na sua produção, como, por exemplo: massa muscular e ingestão de proteínas que são interferentes para a análise da creatinina (PRATES *et al.*, 2007).

Segundo SODRÉ *et al.*, (2007) a uréia apesar de ser filtrada livremente pelo glomérulo, não ser reabsorvida nem secretada ativamente, a uréia é um fraco preditor da TFG, pois 40%-70% retornam para o plasma por um processo de difusão passiva, que é dependente do fluxo urinário. Logo, a estase urinária leva a um maior retorno de uréia ainda nos túbulos renais e a uma subestimação da TFG calculada pela depuração da uréia. Outros fatores podem mudar significativamente os valores plasmáticos da uréia sem terem relação com a função renal, destacando-se a dieta e a taxa de produção hepática.

A dosagem da creatinina sérica apresenta diversas desvantagens na avaliação da função renal. Sofre secreção tubular, levando a uma superestimativa da FG, especialmente em pacientes com função renal diminuída. É considerada pouco sensível, pois apenas detecta quedas na FG superiores a 50% e, além disso, não identifica alterações rápidas na função renal (PERRONE *et al.*, 2002).

Algumas drogas, como cefalosporina, ácido ascórbico e substâncias endógenas, como a cetona, interferem na sua medida, levando a resultados falsamente elevados. Por outro lado, níveis de bilirrubina e glicose tendem a reduzir os valores de creatinina de forma analítica. Já drogas como a cimetidina e o trimetoprim diminuem a secreção tubular da creatinina, elevando seus níveis. Outra limitação é a influência da massa muscular sobre os níveis séricos de creatinina, com influência diretamente proporcional (PRATES *et al.*, 2007).

4.4 Cistatina C:

A Cistatina C é uma proteína inibidora das cisteíno-proteases. As proteases ou proteinases são enzimas cuja atividade é regulada por seus inibidores e estão envolvidas em processos de degradação proteica intra e extracelular e em uma variedade de reações metabólicas. As cistatinas atuam formando complexos com

suas enzimas alvo na proteção dos tecidos do hospedeiro contra a destruição proteolítica (SHLIPAK *et al.*, 2006).

As cistatinas, em geral, e entre elas a Cistatina C, aqui em destaque, constituem uma superfamília de proteínas. Seus membros são, na maioria, inibidores de proteases cisteínicas. Essas proteases desempenham papel importante no catabolismo intracelular de peptídeos e proteínas no processamento de pró-hormônios e no metabolismo do colágeno; além disso, parecem interferir no processo de invasão de tecidos normais por microorganismos ou células tumorais (KIRSZTAJN 2007). Na tabela 2, encontra-se a classificação das superfamílias das cistatinas humanas.

Devido à sua pequena massa molecular e à sua carga positiva em pH fisiológico, a Cistatina C é livremente filtrada pelos glomérulos, sendo quase totalmente removida da circulação. Sua metabolização se dá nos túbulos proximais distais, onde ocorre reabsorção quase completa (99%) pelas células tubulares, e posterior degradação enzimática dentro dos lisossomos (ROYAKKERS *et al.*, 2011). Assim, em condições fisiológicas, a concentração urinária de Cistatina C é mínima, e por esse motivo não pode ser utilizada para determinar a depuração da TFG (SCHWARTZ & FURTH, 2007).

Tabela 2: classificação das superfamílias das Cistatinas humanas.

GRUPOS	CISTATINAS	CARACTERÍSTICAS
TIPO 1	A e B	Predominantemente intracelulares
TIPO 2	C, S, SN, SA, D, E/M, F	Proteínas não-glicosiladas extracelulares
TIPO 3	Cininogênios	Proteínas glicosiladas intravasculares
TIPO 4	Fetuínas	Importantes na osteogênese, reabsorção óssea e na recuperação de processos inflamatórios

Fonte: KIRSZTAJN (2007), Avaliação do ritmo de filtração glomerular.

4.4.1 Breve Histórico:

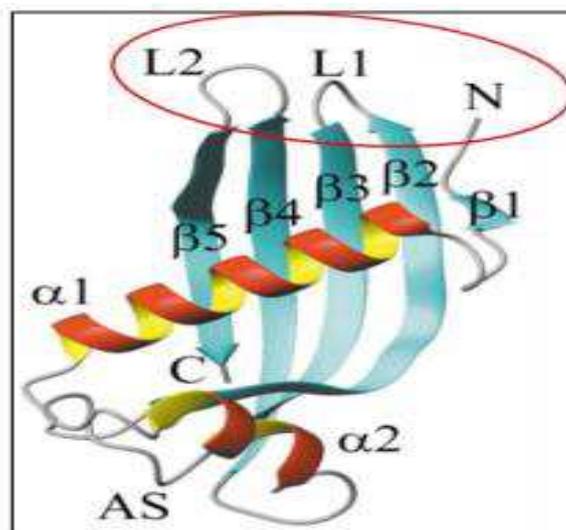
A proteína Cistatina C foi descoberta em 1961, como traço γ numa banda eletroforética de fluido cerebrospinal, sendo também, no mesmo ano, descoberta na urina (PLESTCH *et al.*, 2010).

Em 1985, foi demonstrada, pela primeira vez, a forte correlação inversa da Cistatina C sérica com a Filtração Glomerular (FG). Desde então, tem havido um interesse crescente na Cistatina C como um marcador da FG, sendo atualmente um forte concorrente da creatinina (PRATES *et al.*, 2006).

4.4.2 Estrutura:

A Cistatina C humana é uma proteína não glicosilada, de cadeia única, formada por 120 aminoácidos, que tem baixo peso molecular (13.343 kDa na forma não hidroxilada). Espacialmente, constitui-se de cinco folhas β paralelas, envolvendo uma longa α -hélice ($\alpha 1$). Apresenta ainda uma α -hélice curta ($\alpha 2$). As alças L1 (entre as folhas $\beta 2$ e $\beta 3$) e L2 (entre as folhas $\beta 4$ e $\beta 5$) e a extremidade N-terminal da folha $\beta 1$ ficam alinhadas na forma de uma cunha (Figura 1). Esta cunha, ao ligar-se ao sítio catalítico da enzima, inibe sua ação (MUSSAP & PLEBANI, 2004).

Figura 1 – Estrutura terciária da Cistatina C humana, evidenciando o sítio de ligação (círculo vermelho)



Fonte: JANOWSKI *et al.* (2001)

4.4.3 Estabilidade:

A Cistatina C é muito estável no soro. A estabilidade em temperatura ambiente é de 7 dias; a -20°C, de 1 a 2 meses; e a -80°C, 6 meses. Pode ser mantida sem separação do sangue total por até 24 horas sem perda apreciável em sua concentração. Além disso, resiste a vários ciclos de congelamento e descongelamento (MARTINS *et al.*, 2003).

4.4.4 Cistatina C como marcador da função renal:

Apesar de ser reconhecidamente um avanço da medicina laboratorial, a dosagem de Cistatina C ainda é muito pouco utilizada. O custo do exame e a não inserção do procedimento laboratorial nas principais tabelas dos planos de assistência suplementar de saúde inviabilizam o seu uso clínico (LIMA *et al.*, 2007).

É importante salientar que os níveis de Cistatina C no organismo se mantêm constantes. Até o momento foram identificadas poucas circunstâncias em que esses níveis são alterados, vários trabalhos relatam que os glicocorticoides em dose mais elevadas (> 40mg/dia de metilprednisolona) parecem aumentar a produção de Cistatina C conseqüentemente sua concentração sérica. Nesse sentido foi descrito que a metilprednisolona aumenta e a ciclosporina diminuiu as concentrações séricas após a terapia durante uma semana em pacientes asmáticos (BOKENKAMP *et al.*, 2002).

4.4.5 Quantificação da Cistatina C:

Várias metodologias já foram empregadas para a mensuração da Cistatina C, tais como: enzimaímunensaio, radioímunensaio, fluoroímunensaio e imunodifusão radial simples, porém ainda não estão adequadamente padronizados. A imunodifusão radial simples é um processo lento, necessitando de pelo menos 10 às 20h e tem um coeficiente de variação relativamente elevado (cerca 10%), diminuindo a acurácia do exame (FILLER *et al.*, 2005).

Mais recentemente, métodos imunológicos foram desenvolvidos baseados na turbidimetria – PETIA (*Particle-Enhanced Turbidimetric Immunoassay*) e nefelometria PENIA (*Particle-Enhanced Nephelometric Immunoassay*). Esses ensaios são mais simples, acurados, rápidos e requerem pequenas amostras e apresentam possibilidade de automatização, permitindo o uso clínico em larga escala. A PENIA apresenta correlação mais forte entre TFG e Cistatina C (PRATES *et al.*, 2007).

Porém NEWMAN *et al.*, (2002). propõem que a heparina e o EDTA interferem na determinação da Cistatina C reduzindo os valores aferidos utilizando o método PETIA. Além disso, seus resultados também demonstram que não existe diferença significativa entre as amostras analisadas imediatamente em comparação com aquelas separadas e estocadas a 20°C e 4°C.

4.4.6 Métodos de Turbidimetria e Nefelometria:

A Nefelometria é uma técnica para medir as concentrações de IgA, IgM e IgG e outras proteínas plasmáticas de uma amostra. Um aparelho específico que mede a turbidez é utilizado e mede a difração (desvio) da luz ao passar por uma solução contendo complexos imunológicos. Já a imunoturbidimetria mede a diminuição da luz ao passar por um complexo antígeno-anticorpo, em outras palavras, a turbidimetria mede o quanto a solução antígeno-anticorpo absorve da luz e o quanto ela deixa passar. Essa técnica, assim como a nefelometria, é usada para medir a concentração plasmática de diversas proteínas (SKONG, 2002).

4.4.7 Valores de referência:

O método PETIA produz valores de referência vinte e trinta por cento mais elevados que no PENIA, porém ainda não há um consenso. Devido aos diferentes métodos analíticos, calibração, anti-soros e distribuição de idades, torna-se difícil fazer comparações entre os resultados de diferentes estudos, o que demonstra a importância de padronizar as pesquisas recentes (PRATES *et al.*, 2007).

Existe concordância entre vários autores de que os valores de referência podem ser comuns para homens e mulheres, embora alguns autores descrevam valores mais elevados no sexo masculino. Quando o método de imunoturbidimetria foi utilizado para a dosagem de Cistatina C, observou-se que em pessoas com idade

inferior a 50 anos, a média entre homens foi 0,92 mg/l e, entre mulheres, 0,87 mg/l, sendo considerados estatisticamente diferentes; já em pessoas acima de 50 anos, a média dos grupos aumentou para 1,11 e 1,10 mg/l respectivamente. Entretanto, ainda não há uma definição quanto a esse aspecto. A tabela 3 apresenta valores de referência de acordo com a idade e sexo

Tabela 3: Valores de referência para Cistatina C

ESTUDO	MÉTODO	VALORES DE REFERÊNCIA mg\dl
AMARAL et al.	PETIA	< 50 anos: 0,41-0,96 > 50 anos: 0,43-0,85
FINNEY et al.	PENIA	< 50 anos: 0,53-0,92 > 50 anos: 0,58-1,2
NORLUND et al.	PETIA	< 50 anos: 1,11±0,13:mulheres <50 anos: 0,92±0,25:homens >50 anos: 1,10±0,25:mulheres > 50 anos: 0,87±0,12:homens
ERLANDSEN et al.	PETIA	Mulheres: 0,62-1,15 Homens: 0,5-1,25
UHLMANN et al.	PENIA	Mulheres: 0,81-0,97 Homens: 0,87-1,03 Afro-americanos: 0,81-1,03 Caucasianos: 0,87-1,03

Fonte: PRATES et al., 2007. Avaliação da filtração glomerular através da medida da Cistatina C sérica.

4.4.8 Cistatina C Versus Creatinina:

A principal vantagem da Cistatina C sobre a creatinina é a sua maior precisão para detectar pequenos a moderados decréscimos da função renal, especialmente em pacientes com redução da massa muscular (BARROSO *et al.*, 2006).

A Cistatina C é um marcador endógeno mais sensível que a creatinina sérica para detectar lesão renal precoce. É também um teste confiável para estimar a TFG

em indivíduos sintomáticos que apresentam valores normais de creatinina sérica e TFG diminuída, de modo que pode ser usado como um teste de rotina em pacientes com fatores de risco para desenvolver insuficiência renal (DOMINGUEZ *et al.*, 2003).

Segundo PLETSCHE *et al.*, (2010) a Cistatina C parece ter um índice superior à creatinina para avaliar a TFG em diversas situações como: diabetes melito, transplante renal, câncer, síndrome hepatorenal, hipertensão, além de ser um marcador de risco precoce para doenças cardiovasculares. Entretanto, mais estudos são necessários para estabelecer em que situação clínica a Cistatina C pode sofrer interferências.

Existem várias vantagens da Cistatina C como um marcador endógeno, incluindo taxa constante de produção, pouco influenciada pelo sexo, idade ou massa muscular, livremente filtrada pelo glomérulo devido sua baixa massa e pH básico, reabsorvida em uma proporção significativa e catabolizada quase totalmente pelas células do túbulo proximal, não secretada ou reabsorvida de volta à corrente sanguínea e ausência de problemas conhecidos com interferência analítica (MARTINS *et al.*, 2003).

Tabela 4: Vantagens da determinação sérica da Cistatina C em relação ao Clearance de Creatinina na avaliação da função glomerular

VARIÁVEIS	CISTATINA C	CREATININA
MASSA MUSCULAR	Sem interferência	Depende da massa muscular
IDADE	Pouca variação	Variação significativa
SEXO	Sem variação	Variável
AMOSTRA	Apenas uma	Soro, urina em determinado tempo (24h)
ALIMENTAÇÃO	Sem interferência	Pode interferir
FASE ANALÍTICA	Poucos interferentes	Vários interferentes

Fonte: MARTINS *et al.*, 2003 Cistatina C: um novo marcador para filtração glomerular comparada ao clearance de creatinina e a creatinina sérica

4.4.9 Cistatina C e sua correlação com outras patologias:

CEPEDA *et al.*, (2009) Em um estudo com 415 pacientes com idades acima de 49 anos propôs a Cistatina C pode ser um precursor de risco cardiovascular em idosos. O objetivo neste estudo foi determinar a prevalência de um nível de Cistatina C elevada na população em geral e sua relação com fatores de risco cardiovasculares. Os resultados apresentaram a prevalência de um alto nível de Cistatina C associados a fatores de riscos clássicos como a hipertensão e diabetes.

Segundo FINNEY *et al.*, (2001) Em seu estudo com 60 pacientes (30 do sexo masculino, 30 do sexo feminino) com idades entre 39-81 anos diagnosticados com mieloma, sugeriram que pode haver limitações para o seu uso, uma vez que podem ser sobreexpressos em algumas células tumorais e o crescimento de tecido anormal pode também conduzir a um aumento no nível circulante.

A Cistatina C também mostrou ser um bom marcador na avaliação da função renal em pacientes que apresentavam artrite reumatóide por um período superior a 50 meses. Em 56 pacientes ($62,1 \pm 13,8$ anos) usuários de medicação com potencial nefrotóxico, foram realizadas as determinações de Cistatina C, creatinina sérica e DCE. Destes pacientes, 60% exibiram níveis elevados de Cistatina C, enquanto apenas três pacientes mostraram aumento nos níveis de creatinina sérica, sendo que a DCE mostrou-se reduzida em 57% dos pacientes, evidenciando uma correlação superior da Cistatina C com a DCE quando comparada a creatinina sérica (ALCÂNTARA *et al.*, 2003).

STROJAN *et al.*, (2001) realizaram um estudo em que pacientes com carcinoma. Esse estudo demonstrou que, a Cistatina C apresentou comportamento invasivo das células escamosas carcinoma da cabeça e do pescoço, e sugerem o seu papel potencial como marcador tumoral neste tipo particular de câncer.

PERLEMOINE *et al.*, (2003) em seu estudo que avaliou 89 pacientes com DM1 (n=30) e DM2 (n=59), a sensibilidade da cistatina C foi maior que da creatinina no rastreamento de pacientes com $FG < 80 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Com isso, os autores sugerem que a alta sensibilidade da cistatina C a torna um critério mais confiável para a triagem e avaliação da função renal na presença de níveis normais de creatinina sérica.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DRC tem merecido atenção especial em diversas pesquisas, pois se sabe que ela é uma das principais causas de morbidade e mortalidade. É muito importante detectar pequenas alterações na função renal a modo de impedir a progressão para insuficiência renal crônica, pois o diagnóstico precoce permite estabilizar o paciente e assim obter maiores chances de sucesso no tratamento.

A Cistatina C tem sido relatada como marcador precoce na avaliação da função renal, além de ser útil na avaliação de pacientes com alto risco de desenvolver nefropatias. Entretanto, a principal desvantagem da Cistatina C é que sua determinação possui um custo elevado se comparado ao custo da creatinina.

Além de avaliar a função renal a Cistatina C também tem se mostrado importante nos diagnósticos de outras patologias e sua correlação com estas merece uma atenção especial para trabalhos futuros.

6. REFERÊNCIAS:

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

BARROSO, S.; MARTÍN, M. V.; HERRÁEZ, O. Cystatin C as a renal function estimator in advanced chronic renal failure stages. **Nefrologia**, vol. 26, p. 433-438, 2006.

BOSTOM, A. G.; KRONENBERG, F.; RITZ, E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum Referências creatinine levels. **Journal of the American Society Nephrology**, vol.13, p. 2140-2144, 2002.

CEPEDA, J.; TRANCHE, I. S.; FERNÁNDEZ, E. R. Cystati C and Cardiovascular Risk in the General Population, **Revista Española de Cardiología**, vol. 63, n. 5, p. 415-422, 2010

DÂNGELO, J. G.; FATTINI, C. **Anatomia Humana Sistêmica e Segmentar**. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 138-140

DOMINGUEZ, J. S.; ISLAS, K. H. M. Utilidad clínica de la cistatina C como marcador de función renal. **Anales Medicos de la Asociacion Medecia del Hospital ABC**, vol.48, p. 216-222, 2003.

FINNEY, H.; WILLIAMS, A. H.; PRICE, C. P., Serum cystatin C in patients with myeloma, **Clinica Chimica Acta**, vol. 309, p. 1-6, 2009.

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, vol. 38, p. 1-8, 2005.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 307-311, 2006.

JANOWSKI, R.; KOZAK, M.; JANKOWSKA, E.; GRZONKA, Z.; GRUBB, A.; ABRAHAMSON, M.; JASKOLSKI, M. Humancystatin C, an amyloidogenic protein, dimerizes through three dimensional domain swapping. **Nature Structural Biology**, New York, vol. 8, n. 4, p. 316-320, 2001

KIRSZTAJN, G.M.; Avaliação do ritmo de filtração glomerular. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, Rio de Janeiro, vol. 43, n. 4, p. 257-264, 2007.

LEITE, I. C.; et al. Comparação das informações sobre as prevalências de doenças crônicas obtidas pelo suplemento saúde da PNAD/98 e as estimadas pelo estudo Carga de Doença no Brasil. **Ciências Saúde Coletiva**, vol. 7, n. 4, p. 733-41, 2002.

LEVEY, A. S.; CORESH, J.; HOGG, R. J.; PERRONR, R. D. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, vol. 139 p. 137-47, 2003.

MARTINS, T. R.; et al. Cistatina C: um novo marcador para filtração glomerular comparada ao clearance de creatinina e a creatinina sérica. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, vol. 35, p. 207-213, 2003.

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

NEWMAN, D. J.; Cystatin C. **Annals of Clinical Biochemistry**, vol. 39, p. 89-104, 2002.

PERLEMOINE, C.; BEAUVIEUX, M.; RIGALLEAU, V.; BAILLET, L.; BARTHES, N.; DERACHE, P.; GIN, H. Interest of cystatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function. **Metabolism**, vol. 52, p. 1258-64, 2003.

PERRONDE, R. D.; MADIAS, N. E, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. **Clinical Chemistry**, vol. 38, p.1933-53, 2002.

PLETSCH, F.; ROTTA, M. L.; Cistatina C: Um novo marcador da função renal. **Revista New Lab**, ed.103, p. 118-132, 2010.

PRATES, P. B.; AMARAL, F. B.; VACARO, M. Z.; GROSS, L. J.; CAMARCO, L. J.; SILVEIRO, S. P. Avaliação da filtração glomerular através da medida da Cistatina C sérica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, vol. 29, p. 48-55, 2007.

REED, C. H. Diagnostic applications of cystatin C. **British Journal of Biomedical Science**, vol.57, p.323-329, 2000

SHLIPAK, M. G.; PRAUGHT, M. L.; SARNAK, M. J. Update on cystatin C: new insights into the importance of mild kidney dysfunction. **Currentopinion in Nephrology & hypertension**, Philadelphia, vol. 15, n. 3, p. 270-275, 2006.

SODRÉ, F. L; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Avaliação da função e lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, vol. 43, n. 5, p. 329-337, 2007

SKONG, D. A.; NIEMAN T. A.; HOLLER F. J. **Princípios de Análise Instrumental**. 5ª ed. Porto Alegre-RS: Editora Bookman, 2002

STEVENS, L .A; CORESH J.; GREENE T.; LEVEY, A. S.; Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. **New England Journal of Medicine**, p. 2473-83, 2006

STROJAN, P.; SVETIC, B.; SMID, L.; KOS, J.; Serum cystatin C in patients with head and neck carcinoma. **Clinica Chimica Acta**, vol. 344, p. 155-161, 2004.

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

ROYAKKERS, A. A. N. M.; KOREVAAR, J. C.; VAN SUIJLEN, J. D. E.; HOFSTRA, L. S.; KUIPER, M. A.; SPRONK, P. E.; SCHULTZ, M. J.; BOUMAN, C. S. C. Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy. **Intensive Care Medicine**, Berlin, vol. 37, p. 493-501, 2011.

ZAFFANELLO, M., FRANCHINI, M., FANOS, V. Is Serum CystatinC a Suitable Marker of Renal function in Children?. **Annals of Clinical and Laboratory Science**, vol.37, n.3, p.233-240, 2007