

CISTATINA C E CREATININA COMO BIOMARCADORES DO COMPORTAMENTO DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR

VÂNIA FEIJÓ CORDEIRO¹,
DIANA CÉLIA SOUSA NUNES-PINHEIRO²,
ANA DÉBORA NUNES PINHEIRO³

1. Farmacêutico-Bioquímico do Hospital Albert Sabin, Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (SESA).
2. Farmacêutico-Bioquímico do Hospital Geral de Fortaleza, SESA e Docente do Mestrado Profissionalizante em Saúde da Criança e do Adolescente, CCS e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Veterinária, FAVET, UECE, Fortaleza, CE.
3. Discente, Curso de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE.

Autor responsável: V.F. Cordeiro. E-mail: vaniafc@superig.com.br

INTRODUÇÃO

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

Nos últimos 40 anos, a creatinina sérica tem sido o marcador endógeno mais usado para avaliar a TFG na rotina clínica. Várias questões, entretanto, estão sendo levantadas a respeito da avaliação da TFG pela creatinina sérica (HAYASHI *et al.*, 2000). Pois, a creatinina sérica demonstra inadequada sensibilidade, particularmente nos estádios iniciais da disfunção renal (HARMOINEN, 2001). Equações para estimar a TFG baseada na dosagem de creatinina foram introduzidas, incluindo dados antropométricos para compensar as limitações da creatinina. Estas equações podem ser calculadas pelo laboratório e fornecem boa acurácia, mas moderada precisão (HERGET-ROSENTHAL; BÖKENKAMP; HOFMANN, 2007).

A cistatina C, tem sido proposta como um novo e muito sensível marcador sérico das mudanças na TFG (HARMOINEN, 2001). Seu baixo peso molecular combinado à sua estável taxa de produção indicam que esta proteína no sangue periférico pode ser usada para avaliar a TFG (YLINEN *et al.*, 1999). Além disso, sua produção não é dependente de idade, sexo ou massa muscular (KNIGHT *et al.*, 2004) e é sensível para detectar leves reduções da TFG. Existem, também, limitações para a sua medida e foram propostas equa-

ções baseadas na medida da cistatina C, as quais parecem ser superiores às equações baseadas na medida da creatinina (HERGET-ROSENTHAL ; BÖKENKAMP; HOFMANN, 2007).

A cistatina C é, até o presente momento, o principal marcador endógeno, sendo considerado como um potencial substituto da creatinina (STEVENS; LEVEY, 2005; CARAVACA, 2006). A procura por biomarcadores ideais vem sendo intensificada para várias patologias, dentre elas as renais (SUZUKI *et al.*, 2008, NGUYEN *et al.*, 2008, NGUYEN & DEVARAJAN, 2008) em que as substâncias endógenas são bastante promissoras e que possam através de características específicas facilitar o diagnóstico o mais precoce possível. Sendo assim, a importância deste estudo consiste em analisar a utilidade da cistatina C, comparada a da creatinina, como marcador da função renal em portadores de doenças renais.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Medida da taxa de filtração glomerular (TFG)

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

A estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) é o teste mais amplamente usado na função renal (HARMOINEN *et al.*, 2003) necessária, tanto para o diagnóstico da doença renal como para prescrição correta das doses de muitas drogas terapêuticas (HARMOINEN *et al.*, 2000). Como não é possível medir diretamente a TFG, esta é estimada por meio do “clearance” urinário de algum marcador. A substância que preenche estes critérios é definida como o marcador ideal, podendo seu “clearance” ser utilizado para a estimativa da TFG (STEVENS; LEVEY, 2005; ROSNER; BOLTON, 2006).

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

Entre os marcadores endógenos estão a uréia e a creatinina sérica, sozinha ou conjugada, com coleta de urina de 24 horas para o “clearance” de creatinina (DHARNIDHARKA; KWON; STEVENS, 2002). Embora amplamente usados, estes marcadores não preenchem os critérios de marcador ideal nem apresentam um desempenho ótimo e seguro na avaliação da função renal (LATERZA; PRICE; SCOTT, 2002).

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

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

Creatinina

A creatinina é um aminoácido, com peso muscular de 113 D (STEVENS *et al.*, 2006). Sua formação é muito constante (HARMOINEN, 2001) e há pouca variação na

quantidade de creatinina excretada por um indivíduo durante o dia e de um dia para outro (RIELLA; PACHALY; ZUNINO, 2003).

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

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

A creatinina produzida não é afetada por doenças, como a sépsis e o trauma, ou desidratação (HARMOINEN, 2001). Alguns fatores contribuem para elevar agudamente os níveis de creatinina no sangue, como, por exemplo, infecção aguda, lesão, estresse emocional grave, exercício rigoroso, destruição muscular extensa e alimentação rica em creatina e creatinina, além da ingestão de grande quantidade de carne numa refeição. O nível plasmático de creatinina pode também ser aumentado por medicamentos, substâncias cromógenas (VELDEE, 1998, RIELLA; PACHALY; ZUNINO, 2003), além de altos níveis de bilirrubina que podem interferir nas dosagens de creatinina (HELIN; AXENRAM; GRUBB, 1998).

Creatinina como marcador da TFG

Equações foram desenvolvidas para melhorar a precisão dos níveis de creatinina como medida da TFG. As mais empregadas são as fórmulas de Cockcroft-Gault (KNIGHT *et al.*, 2004) e a da Modificação da Dieta em Doenças Renais (MDRD) (STEVENS *et al.*, 2006), e em crianças a equação descrita por Schwartz (FILLER; LEPAGE, 2003), ou a de Counahan e colaboradores (GRUBB *et al.*, 2005).

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

Uma equação mais recente para a estimativa da TFG usando a creatinina sérica foi desenvolvida pelo estudo MDRD, sendo considerada mais acurada do que a de Cockcroft-Gault. A equação é a seguinte: $\text{TFG} = 186 \times (\text{cre-$

atinina sérica)^{-1,154} x (idade)^{-0,203} (x 0,742 para mulheres) (x 1,210 se descendente de africanos). No entanto esta equação não está validada entre diferentes grupos étnicos, em pacientes > 60 anos ou < 18 anos e entre diabéticos. Pode ainda subestimar a TFG em pacientes com insuficiência renal crônica estágio 1 e superestimar nos estádios 4 e 5 (ROSNER; BOLTON, 2006). Ambas as equações melhoram a estimativa da TFG pela creatinina, incorporando dados demográficos e variáveis clínicas (STEVENS; LEVEY, 2005).

Para estimar a TFG pela creatinina em crianças é utilizada a equação de Schwartz, definida como: $TFG_e [mL/min/1,73m^2] = K \times altura (cm) / creatinina\ sérica (mg/dL)$. A constante K é 0,45 para recém-nascidos, 0,55 para crianças entre dois e 12 anos e adolescentes mulheres, e 0,70 para adolescentes homens. Como outras equações usando a creatinina sérica, ela subestima a TFG em crianças com massa muscular elevada e superestima em pacientes com anorexia, doenças neuromusculares ou crônicas severas (HERGET-ROSENTHAL; BÖKENKAMP; HOFMANN, 2007).

Mesmo com estas equações, a medida da TFG torna-se difícil, pois as equações são menos precisas em níveis altos da função renal e são afetadas pela variação interlaboratorial na medida do nível da creatinina (LEVIN, 2005). Estas fórmulas falham com a alteração da composição do corpo ou massa muscular reduzida, tais como paciente com espinha bífida, doença neuromuscular, anorexia nervosa e cirrose hepática (FILLER *et al.*, 2005).

Embora a creatinina sérica seja um marcador grosseiro, é o mais amplamente usado para prever a TFG (FILLER *et al.*, 2002). As vantagens para o uso da concentração sérica da creatinina são baixo custo, fácil dosagem e o fato de ser totalmente disponível (STEVENS; LEVEY, 2005).

Suas limitações como um marcador ideal da TFG em crianças e adolescentes, no entanto, estão bem estabelecidas. A produção de creatinina depende da massa muscular, a qual aumenta com o crescimento e o desenvolvimento da puberdade, especialmente em meninos. Além disso, o erro produzido pela secreção renal tubular da creatinina e a eliminação não renal é particularmente importante para crianças, porque a creatinina sérica e a massa muscular baixas fazem parte da sua fisiologia (FILLER *et al.*, 2005).

A extensão da secreção tubular varia de um indivíduo para outro, e também com a função renal, que pode introduzir grandes erros em indivíduos com a função renal prejudicada (GREY; TANGE, 1999). O grande dilema da creatinina sérica como marcador da TFG torna-se evidente em crianças com baixa estatura e baixa massa muscular, como os pacientes portadores de espinha bífida (PHAM-HUY *et al.*, 2003).

No envelhecimento natural, nas doenças renais crônicas e em pacientes amputados ou com paralisia de membros, a massa muscular também diminui, e a relação entre a concentração plasmática de creatinina e “clearance” de creatinina se altera (RIELLA; PACHALY; ZUNINO, 2003). A

creatinina não é um marcador ideal porque é secretada pelas células tubulares e pode também ser eliminada pelo “clearance” extra-renal, como no caso de pacientes com falha renal avançada (UZUN *et al.*, 2005).

A primeira desvantagem é a de que a secreção tubular tem importante papel na eliminação da creatinina com declínio da TFG. A creatinina sérica, portanto, pode estar dentro do intervalo de variação normal mesmo com a TFG em torno de 60 mL/min/1,73m², resultando no “intervalo cego da creatinina”. A segunda consiste no fato de a produção da creatinina variar consideravelmente intra e interindividualmente. Isto explica a alta variabilidade interindividual da creatinina sérica, a qual exclui uma estimativa segura da função renal por uma simples medida da creatinina sem adicionais dados do paciente (HERGET-ROSENTHAL; BÖKENKAMP; HOFMANN, 2007).

Embora a creatinina sérica seja o marcador mais comum da função renal, várias questões estão sendo levantadas a respeito da sua validade na avaliação da TFG (HAYASHI *et al.*, 2000). As desvantagens do seu uso como marcador da TFG reduzem significativamente a sua utilidade clínica e enfatizam a necessidade de um melhor marcador da TFG (HELIN; AXENRAM; GRUBB, 1998; HAYASHI *et al.*, 2000). Em alguns casos, o “clearance” da creatinina pode superestimar a TFG (RIELLA; PACHALY; ZUNINO, 2003). Em outras situações as concentrações de creatinina são insensíveis para reduções de TFG de leve a moderada (FILLER *et al.*, 2002). A TFG pode ser reduzida pela metade antes da concentração de creatinina sérica se elevar significativamente, retardando o diagnóstico da doença renal progressiva (RANDERS *et al.*, 1998; HERGET-ROSENTHAL; TRABOLD; PIETRUCK, 2000). Isto decorre da relação não linear entre a concentração sérica e a capacidade de filtração glomerular (DEY SARKAR; RAJESHWARI; SHIVA-PRAKASH, 2005).

Cistatina C

Cistatina C é uma proteína pertencente à superfamília das proteínas inibidoras de cisteínas proteinases, também denominadas de superfamília das cistatinas (MARTINS *et al.*, 2003). O gene codificado para cistatina C é expresso em uma taxa constante em todas as células nucleadas do corpo. Em humanos, está localizado no cromossomo 20p11.2. É uma pequena proteína, de baixo peso molecular (13,359 Daltons) não glicada, com carga positiva e pH normal, constituída de 120–122 resíduos de aminoácidos. Contém duas pontes de dissulfeto e é sintetizada como proproteína, contendo peptídeo, o qual sugere que a cistatina C apresenta uma atividade extracelular (GRZONKA *et al.*, 2001, MARES *et al.*, 2003).

Existem evidências de que a cistatina é produzida de modo constante por todos os tecidos corporais. Sua

produção parece não variar entre populações e pelo tempo. Sua medida direta em ratos sugere que é livremente filtrada pelos rins. É filtrada livremente pelos glomérulos, é quase completamente reabsorvida e metabolizada nos túbulos proximais (OKAY, 2002). Após a filtração, a cistatina é reabsorvida e catabolizada pelas células tubulares renais, com pequenas quantidades sendo excretadas na urina (0,03-0,3mg/l) (LATERZA; PRICE; SCOTT, 2002; WILLEMS *et al.*, 2003).

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

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

A cistatina C, portanto, é um marcador endógeno de função renal muito mais sensível do que a creatinina pelos diversos fatores citados (MARTINS *et al.*, 2003) e não existe interferência de outras proteínas e bilirrubina presentes no soro durante a avaliação do processo (UZUN *et al.*, 2005). No entanto, pode ser objeto de alterações mediante lipemia e hemólise intensas. A literatura expressa que apenas a metilprednisolona aumenta os níveis de cistatina C, enquanto a ciclosporina causa sua diminuição (OKAY, 2002). Seu "clearance" renal plasmático é idêntico ao Cr-EDTA e sua produção fica inalterada em condições inflamatórias. Assim, ela parece satisfazer a muitos dos critérios de um marcador ideal da TFG (KOENIG *et al.*, 2005).

Cistatina C como marcador da TFG

Segundo Finney *et al.* (2000), a cistatina C é um marcador da TFG melhor do que a creatinina em criança, porque ela reflete mais de perto a maturidade renal. Isto sugere que a cistatina C pode oferecer considerável vantagem para nefrologistas pediátricos na medida da TFG. Mussap *et al.* (2002), afirmam que a dosagem da cistatina C pode ser particularmente útil na avaliação daqueles pacientes com valores limitrofes da creatinina, principal-

mente em crianças; pelas reações da fase aguda, por fatores analíticos endógenos, não sendo necessária a coleta de urina de 24 horas.

Seletos grupos de pacientes, tais como crianças, idosos e pacientes com redução de massa muscular, são bastante beneficiados pela cistatina C (FILLER *et al.*, 2005). Trata-se de um excelente teste de triagem e acompanhamento de pacientes com prejuízo da função renal, uma vez que a cistatina C encontra-se alterada tanto nas glomerulopatias quanto nas tubulopatias (OKAY, 2002).

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

Zappitelli *et al.* (2006), estudando crianças, desenvolveram duas equações para a estimativa da TFG, usando a cistatina C, e compararam com três outras fórmulas publicadas anteriormente. Uma das equações empregou a cistatina C sérica e a outra a cistatina C e a creatinina séricas. A sensibilidade para a detecção de TFG < 90 ml/min/1,73m² foi significativamente maior usando a fórmula que utilizou somente a cistatina C (>93%), em comparação com a fórmula usando a creatinina (76%).

Grubb *et al.* (1985) foram os primeiros a relatar a existência de uma correlação significativa entre a cistatina C e a creatinina sérica com a TFG, medida por meio do "clearance" de ⁵¹Cr-EDTA entre pacientes com diferentes doenças renais. Newman *et al.* (1994) encontraram maior sensibilidade diagnóstica para cistatina C em pacientes com insuficiência renal leve com a TFG medida pelo "clearance" de ⁵¹Cr-EDTA. Outros estudos encontraram correlações mais significativas ainda entre cistatina C e creatinina sérica com a TFG (RANDERS *et al.*, 1998). Coll *et al.* (2000), comparando o "clearance" de I-iothalamate, creatinina e cistatina C, encontraram maior sensibilidade e especificidade na detecção de reduções da TFG pela cistatina C em pacientes com disfunção renal.

Estudo realizado entre indivíduos normais comparados com pacientes com TFG reduzida encontrou uma correlação entre a cistatina C e a TFG, determinada pelo "clearance" de iohexol maior do que a correlação com a creatinina (KYHSE-ANDERSEN *et al.*, 1994).

A sensibilidade para estimar a função renal em pacientes transplantados também foi avaliada. Risch, Blumberg e Huber (1999) verificaram que a acurácia da cistatina C foi melhor do que a da creatinina no pós-transplante renal, e Bricon *et al.* (2000) verificaram que a creatinina plasmática superestimou a TFG enquanto que a cistatina C subestimou a TFG. Koçak *et al.* (2005) concluíram que a cistatina C como marcador da TFG não é adequada, pois cai no fim da primeira semana pós-transplante.

Nitta *et al.* (2002), estudando 140 pacientes mostraram que a acurácia da cistatina C para a estimativa da TFG foi superior à da creatinina. Em seus estudos, Hoek, Kemperman e Krediet (2003) observaram uma correlação significativa entre TFG e 1/cistatina C assim como entre TFG e a fórmula de Cockcroft-Gault. A acurácia diagnóstica da cistatina C e da fórmula de Cockcroft-Gault foram similares e superiores à da creatinina. Em estudo de Solichova *et al.* (2006), os níveis séricos de traço- β de proteína (TBP) correlacionaram-se significativamente com os valores da cistatina C, TFG e α 1-microglobulina urinária, mas a eficácia diagnóstica para a estimativa da TFG em indivíduos normais foi insuficiente.

Martín *et al.* (2006) estudando pacientes com insuficiência renal avançada usaram a medida da TFG por meio do "clearance" de ^{99m}Tc -DTPA. Os níveis de creatinina e cistatina C apresentaram correlação com a TFG. A idade e o sexo influenciaram a correlação entre creatinina e TFG, mas não a da cistatina C com a TFG. Neste caso, creatinina e cistatina C apresentaram baixa acurácia para a estimativa da TFG na doença renal avançada.

Evidências de que a concentração de cistatina C no sangue é independente da idade, após os primeiros meses de vida, foram encontradas em estudo realizado por Filler *et al.* (1997). Em pacientes pediátricos urológicos com TFG normal determinada pelo "clearance" de ^{51}Cr -EDTA, houve forte correlação entre a creatinina e idade mas não houve correlação entre cistatina C e β 2-microglobulina (B_2M) com a idade.

Woitas *et al.* (2001), estudando pacientes com vários graus de cirrose hepática, doença renal e diabetes, mostraram que as recíprocas da cistatina C, B_2M e traço- β de proteína (BTP) correlacionaram significativamente com a TFG medida pelo "clearance" da inulina. A cistatina C é melhor do que a B_2M e BTP como indicador da redução da TFG. Priem *et al.* (2001) também investigaram pacientes diabéticos para comparar o diagnóstico da acurácia entre creatinina, BTP e cistatina C.

Crianças portadoras de várias patologias renais mostraram que a cistatina C é o único marcador da TFG que é seguro para pacientes com espinha bífida ou outra injúria na espinha dorsal, onde as determinações de creatinina são notoriamente inaccuradas. Creatinina sérica e a fórmula de Schwartz não tiveram correlação com a TFG, medida pelo "clearance" do ^{99m}Tc -DTPA, nos pacientes com espinha bífida (PHAM-HUY *et al.* 2003).

Em pacientes pediátricos acompanhados por um período de seis meses para avaliar o potencial da cistatina C, comparado ao da creatinina, foi demonstrado que a cistatina C é superior à creatinina, embora seja improvável que seu desempenho suplante a avaliação da TFG pelo "clearance" do Cr-EDTA (KILPATRICK, KEEVIL e ADDISON, 2000).

A cistatina C apresentou melhor correlação com a TFG, medida pelo "clearance" de inulina, do que a creatinina em estudos realizados com crianças com doenças renais (BÖKENKAMP *et al.* 1998, STICKLE *et al.* 1998). Em outro estudo que comparou crianças saudáveis, crianças com DRC não terminal e crianças em hemodiálise foi demonstrando que a cistatina C é mais acurada para estimar a função renal sozinha do que a creatinina (PAVICEVIC; PECO-ANTIC, 2005).

A utilidade da cistatina C como marcador da função renal foi avaliada em crianças portadoras de síndrome nefrótica (16,5%), glomerulonefrites (11,4%), bexiga neurogênica (11,4%), hidronefrose (9,8%), hematúria assintomática (11%), insuficiência renal crônica (5,9%) e outras desordens (11%) utilizando-se creatinina sérica, cistatina sérica e TFG estimada pela fórmula de Schwartz; a cistatina C apresentou-se como um marcador acurado de reduções leves da TFG, e foi superior à creatinina na avaliação da função renal dessas crianças (CORDEIRO *et al.* 2008).

Herrera-Pérez e Viguera-Rueda (2004), num estudo com 100 pacientes, concluíram que a concentração de cistatina C correlacionou-se com o "clearance" da creatinina medido e concluíram que a cistatina C pode ser um teste que substitui a prova da depuração da creatinina de 24 horas.

Cistatina C relacionada com outras situações clínicas

Em poucas circunstâncias foram identificados fatores que causam impacto na produção de cistatina C. Grandes doses de glicocorticóides mostraram ter influência na taxa de produção da cistatina C e, conseqüentemente, no seu nível sérico (FILLER *et al.*, 2005). Esta medicação leva a uma sistemática subavaliação da TFG em pacientes submetidos a transplante renal (RISCH; BLUMBERG; HUBER, 2001). Contudo, a cistatina C não é afetada por altas doses de corticóide em crianças com síndrome nefrótica (BÖKENKAMP *et al.*, 2002). Por outro lado, altos níveis de cistatina C e a subestimativa da TFG são achados em crianças em terapia com imunossupressores depois de transplante renal (PODRACKA *et al.*, 2005).

A cistatina C apresentou-se elevada em pacientes com hipertensão e leves alterações renais, como proteinúria mínima e microalbuminúria (COLL *et al.*, 2000) e pode também vir a ser um prematuro marcador do prejuízo final do órgão em paciente com hipertensão essencial (Watanabe *et al.* (2003). A utilidade da cistatina C também foi avaliada em indivíduos idosos normotensos, sem evidência de doença renal, em que todos tinham cistatina C aumentada e creatinina sérica normal (FLISER e RITZ 2001).

Alta concentração de cistatina C plasmática foi associada ao crescimento do risco secundário para eventos cardiovasculares KOENIG *et al.* (2005), sobre a disfun-

ção da tireóide (HOLLANDER *et al.*, 2003, ARIAS; POBES; BAÑOS, 2005; WHITE *et al.*, 2005). A cistatina C também pode ser considerada um marcador mais acurado do que a creatinina ou a fórmula Cockcroft-Gault em distinguir pacientes diabéticos tipo 2 com TFG reduzida daqueles com TFG normal (MUSSAP *et al.*, 2002, WASÉN *et al.* 2004).

Níveis de cistatina C estão aumentados em alguns pacientes com mieloma, mas estes são predominantemente conhecidos como pacientes nefrotóxicos (FINNEY; WILLIAMS; PRICE, 2001), e acurado marcador da TFG em pacientes cirróticos ORLANDO *et al.*, (2002) e com urolitíase (ZOCH-ZWIERZ *et al.*, 2006). O uso de quimioterápicos, agentes nefrotóxicos, apresentou aumento de cistatina (BÁRDI *et al.*, 2004).

A avaliação de processos fisiológicos é muito importante, dentre estes o processo de filtração nos rins durante a gravidez. Strevens *et al.* (2002) relataram que a cistatina C reflete a TFG de maneira mais segura tanto em grávidas como em não grávidas.

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

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora os primeiros estudos sobre a cistatina C datem de 1985, apenas recentemente o teste laboratorial foi comercializado e encontra-se disponível pelas técnicas automatizadas de imunonefelometria e imunoturbidimetria, ambas muito rápidas e sensíveis, que podem e devem ser incluídas nas rotinas dos laboratórios clínicos que atendem todos os tipos de pacientes, sobretudo crianças. Algumas fórmulas para a estimativa da TFG baseada na cistatina sérica já foram desenvolvidas e validadas, mostrando acurácia diagnóstica superior à das fórmulas que utilizam a creatinina. No entanto, estudos multicêntricos, randomizados, são necessários para a validação destas fórmulas e o estabelecimento do verdadeiro papel da cistatina C como marcador da função renal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARIAS, I.M.; POBES, A.; BAÑOS, M. Cistatina C. Nuevo marcador de función renal. **Nefrol.**, v. 25, n. 3, p. 217-220, 2005.

BÁRDI, E. *et al.* Cystatin C is a suitable marker of glomerular filtration in children with cancer. **Pediatr. Nephrol.**, v. 19, p. 1145-1147, 2004.

BÖKENKAMP, A. *et al.* Cystatin C- a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. **Pediatr.**, v. 101, p. 875-881, 1998.

BÖKENKAMP, A. *et al.* Effect of corticosteroide therapy on serum cystatin C and β_2 -microglobulin concentrations. **Clin. Chem.**, v. 48, n. 7, p. 1123-1126, 2002.

BRICON, T. *et al.* Plasma cystatin C is superior to 24h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. **Clin. Chem.**, v. 46, n. 8, p. 1206-1207, 2000.

CARAVACA, F. Cistatina C: sí, pero... **Nefrol.**, v. 26, n. 4, p. 421-425, 2006.

COCKCROFT, D.W.; GAULT, M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephrol.**, v. 16, p. 31-41, 1976.

COLL, E. *et al.* Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 36, p. 29-34, 2000.

CORDEIRO, V. F. *et al.* Comparative study of cystatin C and serum creatinine in the estimative of glomerular filtration rate in children. **Clinica Chimica Acta**, v. 391, p. 46-50, 2008.

DEY SARKAR, P.; RAJESHWARI, G.; SHIVAPRAKASH, T.M. Cystatin C – a novel marker of glomerular filtration rate: a review Indian. **J. Clin. Biochem.**, v. 20, n. 1, p. 139-144, 2005.

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

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

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

FILLER, G. *et al.* B-trace protein, cystatin C, β_2 -microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. **Clin. Chem.**, v. 48, n. 5, p. 729-736, 2002.

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

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

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

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

- FLISER, D.; RITZ, E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 37, p. 79-83, 2001.
- GREY, V.; TANGE, S. Assessment of glomerular filtration rate. **CSCC. News**, v. 41, n. 1, p. 1-2, 1999.
- GRUBB, A. *et al.* Serum concentration of cystatin C, factor D and β_2 -microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. **Acta Med. Scand.**, v. 218, p. 499-503, 1985.
- GRUBB, A. *et al.* Simple cystatin C – based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the counahan-barratt prediction equations for children. **Clin. Chem.**, v. 51, n. 8, p. 1420-1431, 2005.
- GRZONKA, Z. *et al.* Structural studies of cysteine proteases and their inhibitors. **Acta Biochim.**, Polonica, v. 48, n. 1, p. 1-20, 2001.
- HARMOINEN, A. *et al.* Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin c and glomerular filtration rate calculated by the cockcroft – gault and levey (MDRD) formulas. **Clin. Chem.**, v. 49, n. 7, p. 1223-1225, 2003.
- HARMOINEN, A. *et al.* Reference intervals for cystatin C in pre and full-term infants and children. **Pediatr. Nephrol.**, v. 15, p. 105-108, 2000.
- HARMOINEN, A. **Evaluation and improvement of clinical chemical laboratory tests for glomerular function.** Academic Dissertation University of Tampere, Medical School. 2001. Disponível em: <<http://acta.uta.fi>>. Acesso em: 21 jun. 2005.
- HARRIS, R.A.; CRABB, D.W. Inter-relações metabólicas. In: DEVLIN, T.M. Manual de bioquímica com correlações clínicas. 4. ed. São Paulo: Edgard Blücher, 1998. p. 437-470.
- HAYASHI, T. *et al.* Clinical assessment of serum, cystatin C as a marker of glomerular filtration rate in patients with various renal diseases. **Clin. Exp. Nephrol.**, v. 4, p. 133-136, 2000.
- HELIN, I.; AXENRAM, M.; GRUBB, A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. **Clin. Nephrol.**, v. 49, n. 4, p. 221-225, 1998.
- HERGET-ROSENTHAL, S.; BÖKENKAMP, A.; HOFMANN, W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? **Clin. Biochem.**, v. 40, p. 153-161, 2007.
- HERGET-ROSENTHAL, S.; TRABOLD, S.; PIETRUCK, F. Cystatin C: efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. **Am. J. Nephrol.**, v. 20, p. 97-102, 2000.
- HERRERA-PÉREZ, E.; VIGUERAS-RUEDA, E. Evaluación en el laboratorio clínico del empleo de la cistatina C como prueba sustitutiva de la depuración de creatinina. **Rev. Mex. Patol. Clin.**, v. 51, n. 1, p. 49-54, 2004.
- HOEK, F.J.; KEMPERMAN, F.A.W.; KREDIET, R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the cockcroft and gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 18, p. 2024-2031, 2003.
- HOLLANDER, J.G. *et al.* Is cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction? **Clin. Chem.**, v. 49, p. 1558-1559, 2003.
- KILPATRICK, E.S.; KEEVIL, B.G.; ADDISON, G.M. Does adjustment of GFR to extracellular fluid volume improve the clinical utility of cystatin C? **Arch. Dis. Child.**, v. 82, p. 499-502, 2000.
- KNIGHT, E.L. *et al.* Fator influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. **Kidney Internat.**, v. 65, p. 1416-1421, 2004.
- KOÇAK, H. *et al.* Cistatin C and creatinine as indices of glomerular filtration rate in the immediate follow-up of renal transplant patients. **Clin. Exp. Med.**, v. 5, p. 14-19, 2005.
- KOENIG, W. *et al.* Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. **Clin. Chem.**, v. 51, n. 2, p. 321-327, 2005.
- KYHSE-ANDERSEN, J. *et al.* Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. **Clin. Chem.**, v. 40, p. 1921-1926, 1994.
- LARSSON, A. *et al.* Calculation of glomerular filtration rate expressed in ml/min from plasma cystatin C values in mg/l. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, v. 64, p. 25-30, 2004.
- LATERZA, O.F.; PRICE, C.P.; SCOTT, M.G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate?. **Clin. Chem.**, v. 48, n. 5, p. 699-707, 2002.
- LEVIN, A. Cystatin C, serum creatinine, and estimates of kidney function and: searching for better measures of kidney function and cardiovascular risk. **Ann. of Internal. Med.**, v. 142, n. 7, p. 586-588, 2005.
- MARES, J. *et al.* Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. **Biomed Papers**, v. 147, n. 2, p. 177-180, 2003.
- MARTÍN, M.V. *et al.* Cystatin C as a renal function estimator in advanced chronic renal failure stages. **Nefrol.**, v. 26, n. 4, p. 433-438, 2006.
- MARTINS, T.R. *et al.* Cistatina C: um novo marcador para filtração glomerular comparada ao clearance da creatinina e a creatinina sérica. **RBAC**, v. 35, n. 4, p. 207-213, 2003.
- MUSSAP, M. *et al.* Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. **Kidney Internat.**, v. 61, p. 1453-1461, 2002.
- NEWMAN, D.J. *et al.* Serum cystatin C: a replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR. **Kidney Int. Suppl.**, v. 47, p. S20-S21, 1994.
- NGUYEN, M. T. & DEVARAJAN, P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. **Pediatr. Nephrol.**, v. 23, p. 2151-2157, 2008.

- NGUYEN, M. T. *et al.* Urinary aprotinin as a predictor of acute kidney injury after cardiac surgery in children receiving aprotinin therapy. **Pediatr. Nephrol.**, v. 23, p.1317-1326, 2008.
- NITTA, K. *et al.* Serum cystatin C concentration as a marker of glomerular filtration rate in patients with various renal diseases. **Intern. Med.**, v. 41, n. 11, p. 931-935, 2002.
- OKAY, T.S. Cistatina C: um novo marcador de função renal em crianças. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 48, n. 2, p. 93-117, 2002.
- ORLANDO, R. *et al.* Diagnostic value of plasma cystatin C as a glomerular filtration marker in decompensated liver cirrhosis. **Clin. Chem.**, v. 48, n. 6, p. 850-858, 2002.
- PAVICEVIC, S.; PECO-ANTIC, A. Cystatin C: our experience. **Pediatr. Nephrol.**, v. 20, p. 842-843, 2005.
- PHAM-HUY, A. *et al.* Measuring glomerular filtration rate with cystatin C and β -trace protein in children with spina bifida. **J. Urol.**, v. 169, p. 2312-2315, 2003.
- PODRACKA, L. *et al.* Intraindividual variation of cystatin C and creatinine in pediatric solid organ transplant recipients. **Pediatr. Transplant.**, v. 9, p. 28-32, 2005.
- PREVOT, A.; MARTINI, S.; GUIGNARD, J.P. Glomerular filtration markers in pediatrics. **Rev. Med. Suisse Romande**, v. 122, n. 12, p. 625-630, 2003.
- PRICE, C.P.; FINNEY, H. Developments in the assessment of glomerular filtration rate. **Clin. Chem. Acta**, v. 297, p. 55-66, 2000.
- PRIEM, F. *et al.* B-Trace PROTEIN is not better than cystatin C as an indicator of reduced glomerular filtration rate. **Clin. Chem.**, v. 47, p. 2181, 2001.
- RANDERS, E. *et al.* Serum cystatin C as a marker of the renal function. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, v. 58, p. 585-592, 1998.
- REIS, S.I.; MORAES, C.A.P. Fisiologia renal – Provas da função renal. In: REIS, S.I. **Nefrologia infantil**. 2. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1997 p.12-27.
- RIELLA, M.C.; PACHALY, M.A.; ZUNINO, S. Avaliação clínica e laboratorial da função renal. In: RIELLA, M.C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003 p. 267-293.
- RISCH, L.; BLUMBERG, A.; HUBER, A.R. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 14, p. 1991-1996, 1999.
- ROSNER, M.H.; BOLTON, W.K. Renal function testing. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 47, n. 1, p. 174-183, 2006.
- SANTOS *et al.* Insuficiência renal aguda. In: RIELLA, M.C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003 p. 388-401.
- SOLICHOVA, P. *et al.* Assessment of serum β -trace protein (BTP) measurement in the prediction of glomerular filtration rate. Comparison with serum cystatin C. **Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech Repub.**, v. 150, n. 1, p. 83-84, 2006.
- STEVENS, L. A. *et al.* Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. **N. Engl. J. Med.**, v. 354, n. 23, p. 2473-2483, 2006.
- STEVENS, L.A.; LEVEY, A. Measurement of kidney function. **Med. Clin. N. Am.**, v. 89, p. 457-473, 2005.
- STICKLE, D. *et al.* Correlation of plasma concentration of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. **Clin. Chem.**, v. 44, p. 1334-1338, 1998.
- STREVENS, H. *et al.* Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in pregnant and non-pregnant women. Indications of altered filtration process in pregnancy. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, v. 62, p. 141-148, 2002.
- SUZUKI, M. *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis. **Pediatr. Nephrol.** v. 23, p. 403-412, 2008.
- UZUN, H. *et al.* Serum cystatin C level as a potentially good marker for impaired kidney function. **Clin. Biochem.**, v. 38, p. 792-798, 2005.
- VELDEE, M. S. Nutrição. In: BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R. **Tietz fundamentos de química clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 442-453.
- WASÉN, E. *et al.* Renal impairment associated with diabetes in the elderly. **Diabetes Care**, v. 27, p. 2648-2653, 2004.
- WATANABE, S. *et al.* Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. **Hypertens Res.**, v. 26, p. 895-899, 2003.
- WHITE, C. *et al.* Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C based methods. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 16, p. 3763-3770, 2005.
- WILLEMS, H.L. *et al.* Is serum Cystatin C the marker of choice to predict glomerular filtration rate in paediatric patients? **Ann. Clin. Biochem.**, v. 40, p. 60-64, 2003.
- WOITAS, R.P. *et al.* Low-molecular weight proteins as markers for glomerular filtration rate. **Clin. Chem.**, v. 47, p. 2179-2180, 2001.
- YLINEN, A.E. *et al.* Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. **Pediatr. Nephrol.**, v. 13, p. 506-509, 1999.
- ZAPPITELLI, M. *et al.* Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 48, n. 2, p. 221-230, 2006.
- ZOCH-ZWIERZ, W. *et al.* Serum cystatin C concentration in children with urinary stones. **Pol. Merkuriusz Lek.**, v. 20, n. 120, p. 668-671, 2006.