

Secretaria de Estado de Saúde do Governo do Distrito Federal
Hospital Regional da Asa Sul
Residência Médica em Terapia Intensiva Pediátrica

Roberta Calheiros Ramos

CISTATINA C: UM NOVO MARCADOR DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Brasília, DF
2010

www.paulomargotto.com.br

Roberta Calheiros Ramos

CISTATINA C: um novo marcador de filtração glomerular

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência Médica em Terapia Intensiva Pediátrica da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Terapia Intensiva Pediátrica sob a orientação do Dr. Alexandre Serafim.

**Brasília, DF
2010**

Dados Internacionais de catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca Central / FEPECS

RAMOS, Roberta Calheiros

Cistatina C: um novo marcador de filtração glomerular / Roberta Ramos Calheiros. Brasília: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, 2010.
vii, 30f.

Trabalho de Conclusão da Residência Médica (Especialização) em
Terapia Intensiva Pediátrica – Hospital Regional da Asa Sul.

Cystatin C: review articles.

1. Cystatin C 2. Children 3. Glomerular filtration rate
I. Roberta Calheiros Ramos. II. Alexandre Serafim

Classificação do Assunto: Marcador de função renal

Roberta Calheiros Ramos

CISTATINA C: um novo marcador de filtração glomerular

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência Médica em Terapia Intensiva Pediátrica da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Terapia Intensiva Pediátrica sob a orientação do Dr. Alexandre Serafim.

Data de aprovação: ____/____/____

Alexandre Serafim / orientador

1º membro da Banca Examinadora

2º membro da Banca Examinadora

**Brasília, DF
2010**

“Trago dentro do meu coração,
como num cofre que se não pode fechar de cheio,
todos os lugares onde estive,
todos os portos a que cheguei,
todas as paisagens que vi através de janelas ou vigias,
ou de tombadilhos, sonhando,
e tudo isso, que é tanto, é pouco para o que eu quero...”

Fernando Pessoa

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Nilton e Sonia, e à minha querida irmã Renata, por todo amor e por compreenderem minhas ausências ao longo dessa trajetória. Ao Cláudio, por estar sempre ao meu lado.

Aos pacientes, razão dos meus estudos e empenho em estar sempre aprendendo com eles e para eles.

AGRADECIMENTOS

À equipe de staffs e preceptores, enfermeiras, auxiliares de enfermagem, fisioterapeutas, fonoaudiólogas, psicóloga e serviços gerais do HRAS, pela orientação, paciência e por me mostrarem a importância de uma equipe multidisciplinar.

RESUMO

A função renal é essencial para homeostasia do organismo. A Insuficiência Renal Aguda é uma complicação em até trinta por cento das internações em Unidades de Terapia Intensiva e ocorre precocemente nos pacientes internados em UTI Pediátricas. A medida da função renal é importante para prevenção e diagnóstico precoces. O marcador mais amplamente utilizado para estimar a função renal tem sido a creatinina sérica, porém com algumas limitações. Houve, nos últimos anos, um grande esforço para o desenvolvimento de testes mais sensíveis e específicos. A Cistatina C constitui uma substância promissora para este fim. Em função disso, objetivamos realizar uma revisão da literatura que visa atualizar as informações aos profissionais de saúde a fim de melhorar o diagnóstico da IRA e conseqüentemente diminuir suas complicações. Foi realizada revisão da literatura nacional e internacional utilizando o banco de dados MD Consult; sendo selecionados artigos publicados nos últimos dez anos, abordando a avaliação da função renal pela cistatina C. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa, selecionados de acordo com os critérios do Centro Oxford de Evidência. Trata-se de uma proteína não glicosilada, de baixo peso molecular, produzida constantemente por todas as células nucleadas do organismo. É livremente filtrada pelos glomérulos, sem ser secretada, e quase completamente metabolizada nos túbulos proximais. Seus níveis séricos não são afetados pela massa muscular ou dieta e alteram-se muito pouco com a idade ou sexo, sendo a coleta de uma única amostra de sangue suficiente para avaliação da função glomerular. Porém apesar de ser um método rápido e preciso de diagnóstico, há necessidade da formulação de uma equação que possa ser validada e utilizada de forma ampla.

Palavras-chave: Cistatina C, Criança, Taxa de filtração glomerular

ABSTRACT

The kidney function is essential for the homeostasis. Acute kidney injury is a complication in 30% of critic ill patients and occurs early in pediatric intensive care unit. The measure of renal function is important for early prevention and diagnosis. The serum creatinine is the most widespread marker for that, but with some limitations. In the last years, big efforts occur to develop tests more sensible and specific. The Cystatin C is a promising substance for that purpose. Owing to these features, we intend to realize a review for up-to-date the cognizance of the health professionals, improve the diagnosis of acute kidney injury and decrease the complications. A review of the national and international literature was realized in MD Consult, and articles published in the last ten years were selected boarding the acute injurious process to the kidney. The research included originals articles, review articles, editorials and guidelines in Portuguese or English language, selected in agreement with the Oxford Evidence Center. Cystatin C is a nonglycosylated protein with a low molecular mass produced by all human nucleated cells. It is freely filtered at the glomerulus, lack of renal tubular secretion, and largely catabolized by proximal tubular cells. There are lack of effect of age or sex and no effect of muscle mass or diet on Cystatin C. Only one blood sample is enough to estimate glomerular filtration. Although it is a rapid and accurate marker, it is important to standardized assays and glomerular filtration rate estimating equations to be widely use by physicians.

Keywords: Cystatin C, Children, Glomerular filtration rate

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Cr-EDTA= Ácido etilenodiaminotetra-acético ligado ao Cromo

DM= Diabetes Mellitus

DMOS= Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas

HRAS= Hospital Regional da Asa Sul

IRA= Insuficiência Renal Aguda

PENIA= “Particle-enhanced nephelometric immunoassay”

PETIA = “Particle-enhanced turbidimetric immunoassay”

RNAm= Ácido Ribonucleico mensageiro

SES-DF= Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal

Tc-DTPA= Ácido dietilenotriaminopenta-acético ligado ao Tecnécio

TFG= Taxa de Filtração Glomerular

TGF β 1= “Transforming growth factor β 1”

UTI= Unidade de Terapia Intensiva

UTIP= Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

ÍNDICE

1. Introdução	10
2. Objetivo	12
3. Métodos	13
4. Revisão da literatura	14
4.1. Histórico	14
4.2. Cistatinas.....	15
4.3. Características químicas.....	17
4.4. Estabilidade.....	18
4.5. Marcador da Taxa de Filtração Glomerular.....	19
4.6. Quantificação da Cistatina C.....	21
4.7. Equações estimadas.....	22
4.8. Valores de referência.....	23
4.9. Em grupos específicos.....	24
5. Conclusão	27
6. Referências Bibliográficas	28

1. Introdução:

A função renal é essencial para a homeostasia do organismo¹, sendo a manutenção quase constante da composição do ambiente interno, incluindo volume, tonicidade e distribuição dos líquidos corporais nos vários compartimentos, essencial à sobrevivência². A

deficiência da função renal é fortemente associada a morbimortalidade¹, com retenção de restos nitrogenados, alteração do volume extracelular e da homeostase dos eletrólitos e do equilíbrio ácido-básico². Sabe-se que a insuficiência renal aguda (IRA) é uma complicação em cerca de cinco por cento das hospitalizações e até trinta por cento das internações em unidade de terapia intensiva². A taxa de mortalidade nestes pacientes é 5 vezes maior do que nos pacientes sem IRA³.

A medida da função renal é importante e comumente utilizada nas investigações clínicas⁴, além de alternativa para minimizar a IRA com sua prevenção e diagnóstico precoce³. A taxa de filtração glomerular (TFG) é amplamente aceita como a melhor avaliação da função renal em indivíduos sadios ou doentes^{4,5,6,7}, sendo geralmente feita através de um marcador glomerular¹. O marcador ideal para avaliar a TFG deve ser totalmente filtrado pelos rins, totalmente permeável à barreira glomerular e não deve ser sintetizado ou degradado no organismo, nem secretado ou reabsorvido pelos túbulos renais^{3,6,8,9,10}. A inulina, substância que preenche estes critérios, é onerosa, de difícil aquisição e manipulação^{1,6,10}, sendo utilizada apenas em pesquisas ou centros altamente especializados⁴.

O marcador mais amplamente utilizado para estimar a função renal tem sido a creatinina sérica^{1,4,6}, produto metabólico da creatina, presente no músculo esquelético^{1,8,10}. Liberada de forma relativamente constante no plasma e livremente filtrada pelos glomérulos, não é reabsorvida no túbulo proximal, nem metabolizada pelos rins^{1,8}. Tem a seu favor o fato de realizar-se em qualquer laboratório clínico, com pequena amostra, precisão e custo adequados¹⁰. Porém possui algumas limitações, com pouca sensibilidade na detecção de pequenos decréscimos na filtração glomerular, não é apenas filtrada, mas também é secretada pelos túbulos renais^{1,10,11}, e sua concentração sérica afeta-se por algumas drogas e dieta, pela idade, sexo e massa muscular, com valores diferentes para crianças, mulheres e homens adultos^{1,7,8,10,11}.

Na busca de um marcador de filtração glomerular mais adequado, houve nos últimos anos um grande esforço para o desenvolvimento de testes mais sensíveis e específicos^{1,11}. Em crianças isto se torna ainda mais importante, devido às dificuldades inerentes ao processo de coleta de urina e sangue¹¹. A Cistatina C constitui uma das substâncias mais promissoras para este fim¹¹, e vem sendo proposta como alternativa à creatinina com grande aceitação mundial^{4,10,12,13}. Trata-se de uma proteína não glicosilada, de baixo peso molecular, produzida constantemente por todas as células nucleadas do organismo. É livremente filtrada pelos glomérulos, sem ser secretada, e quase completamente metabolizada nos túbulos proximais. Seus níveis séricos não são afetados pela massa muscular ou dieta e alteram-se muito pouco

com a idade ou sexo, sendo a coleta de uma única amostra de sangue suficiente para avaliação da função glomerular^{1,7,8,10,11,12,13,14,15}. Estudos em populações pediátricas compararam o uso da Cistatina C e dos níveis de creatinina para estimar a taxa de filtração glomerular com métodos “padrão-ouro”, que utilizam marcadores exógenos. Os resultados foram disparatados. Na maior parte dos estudos, a Cistatina C foi considerada superior ou equivalente à creatinina sérica para estimar a TFG; em apenas um estudo ela foi pior¹⁵.

Recentemente, a SES-DF incorporou a tecnologia de determinação da Cistatina, realizada pelo método de nefelometria, no laboratório do HRAS. A TFG é estimada a partir da determinação da Cistatina através do uso de equações derivadas por diversos autores. As equações têm desempenhos muito diversos e foram determinadas em situações e populações heterogêneas.

A IRA ocorre precocemente nos pacientes internados em UTI pediátricas, frequentemente na primeira semana da admissão. Ao contrário dos adultos, as crianças apresentam disfunção de múltiplos órgãos à admissão, enquanto aqueles a desenvolvem durante a internação¹⁶. As crianças que não apresentarem melhora da função renal nas primeiras 48h da admissão têm maior risco de necessitar de diálise

Como a IRA está associada com mortalidade e aumento nos custos hospitalares, sua detecção precoce na UTIP tem um grande valor, possibilitando um tratamento adequado, com ajustes de medicações e prevenção de mais danos. O objetivo deste estudo é fornecer aos profissionais de saúde informações atuais sobre a Cistatina C a fim de melhorar o diagnóstico da IRA e evitar suas complicações.

2. Objetivo:

- Fornecer aos profissionais de saúde informações atuais sobre a Cistatina C a fim de melhorar o diagnóstico da IRA e evitar suas complicações.

3. Metodologia:

- Realizou-se revisão da literatura nacional e internacional utilizando o banco de dados MD Consult; selecionaram-se artigos publicados nos últimos dez anos, que abordavam a avaliação da função renal pela Cistatina C. Utilizaram-se os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) em várias combinações: 1) Cystatin C 2) children; 3) glomerular filtration rate. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa, selecionados de acordo com os critérios do Centro Oxford de Evidência.

4. Revisão da Literatura:

4.1. Histórico:

Em 1961, Butler e Flyn descreveram pela primeira vez em pacientes com proteinúria, a presença de uma proteína na urina denominada *post-gama globulina*. Neste mesmo ano, foi identificada como traço γ numa banda eletroforética de líquido⁷. No ano seguinte, Hochwald e Thorbecke demonstraram a presença desta mesma proteína no plasma, urina, líquido, líquidos ascítico e pleural, a qual chamaram *g-trace*¹.

Em 1968, Fossum e Whitaker descobriram uma proteína no ovo branco de galinha que inibia a ficina e a papaína, sendo o primeiro indício de uma nova família de proteínas. Porém, apenas em 1981, Barret usou pela primeira vez o termo *Cistatina* para descrever a proteína encontrada no ovo de galinha¹⁸. Neste mesmo ano, a sequência de aminoácidos da cadeia simples de polipeptídeo da Cistatina C humana foi identificada, não tendo qualquer semelhança com qualquer outra sequência de proteína na época¹⁹. Atualmente, sabe-se que foi a primeira sequência da superfamília das Cistatinas a ser identificada¹⁹.

Em 1983, utilizando cromatografia de troca iônica no processo de purificação, as Cistatinas foram divididas em 2 grupos: fosforiladas e não-fosforiladas¹⁸. Também neste ano, a Cistatina C foi identificada como um inibidor das cisteínas proteases após descobrir homologia significativa com a Cistatina do ovo de galinha, com semelhança de quarenta e quatro por cento¹⁹.

Apenas em 1985, a Cistatina C foi sugerida como um novo marcador para a função renal quando Simonsen e cols. demonstraram sua correlação com clearance de creatinina^{1,11,20}. Porém apenas recentemente o seu uso na rotina laboratorial tem sido avaliado de forma sistemática, com técnicas automatizadas de imunonefelometria e imunoturbidimetria^{1,11}.

4.2. Cistatinas:

As Cisteínas Proteases são um grupo de enzimas proteolíticas encontradas em plantas, bactérias, vírus, protozoários e mamíferos, que têm um papel crucial em inúmeros processos patológicos. Nas bactérias, seu envolvimento na invasão de tecidos afeta sua patogenicidade, enquanto que nos vírus, a enzima parece estar envolvida na formação de novas partículas virion. Nos mamíferos, encontram-se nas células dos lisossomos¹⁸.

Todas as enzimas proteolíticas têm inibidores específicos para regular sua atividade. Se não regulada, a atividade das Cisteínas Proteases, produzida pela secreção aumentada ou autólise, pode levar a danos irreversíveis. Artrites, metástases, infecções e várias doenças degenerativas têm sido associadas a um ou mais destas enzimas proteolíticas^{18,11}. As proteases são cruciais para o bom funcionamento do metabolismo celular, para a degradação do colágeno, e para a clivagem de proteínas precursoras¹¹.

Os inibidores das Cisteínas Proteases representam o estágio final de regulação das enzimas, e são subdivididos em 3 famílias¹⁸. Todos pertencentes à superfamília das Cistatinas^{1,7,18,19}, que englobam 12 proteínas^{4,7}. Acredita-se que seu papel seja o de inibir tais proteases secretadas dos lisossomos de células doentes ou rompidas, protegendo o tecido conjuntivo⁷.

Tabela 1- Superfamília das cistatinas

Família 1	Família 2	Família 3
Intracelulares	Extracelulares e/ou transcelulares	Intravasculares
Cistatinas A	CISTATINAS C	Cininogênio de baixo peso molecular
Cistatinas B	Cistatinas D	Cininogênio de alto peso molecular
	Cistatinas E	
	Cistatinas F	
	Cistatinas G	
	Cistatinas S	
	Cistatinas SA	
	Cistatinas SN	

Fonte: Clinical Biochemistry 38, 2005

Atualmente, a Cistatina C humana é a mais investigada da família 2 das Cistatinas, e é uma das mais potentes inibidoras da papaína e das proteases lisossomais¹⁸. É a única, entre as Cistatinas, produzida em todas as células nucleadas humanas. Estudos de Imunoquímica e de Northern blot em tecidos humanos e em linhagem de células demonstraram que a Cistatina C ou seu RNA mensageiro (RNAm) estão presentes em todos os tipos de células investigadas. Assim como, em outras pesquisas quanto à produção da Cistatina em cultura de células humanas, todas as linhagens investigadas secretaram Cistatina C¹⁹.

4.3. Características químicas:

A Cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular^{1,13}, com 13.359 dáltons e constituída por 120 aminoácidos^{8,10,13,18,19}. É uma proteína básica, não glicada que apresenta 2 pontes de enxofre¹. Seu ponto isoelétrico é 9,3 e apresenta carga positiva virtualmente em todos os líquidos corporais^{1,19}. É codificada pelo gene *CST3*, localizado no braço curto do cromossomo 20^{1,18,19}.

Encontrou-se a expressão do gene em todos tecidos investigados, embora em vários níveis, e pode ser inibida ou estimulada por vários fatores; os lipopolissacarídeos bacterianos, γ -interferon e tabagismo, por exemplo, inibem a expressão do gene, enquanto que TGF β 1 aumenta os níveis do RNA m da Cistatina C¹⁸.

Tabela 2- *Propriedades físico-químicas da Cistatina C humana*

Cadeia de polipeptídeos: uma, com 120 aminoácidos

Glicosilação: nenhuma

Massa molecular: 13.343 Da

Ponto isoelétrico: 9,3

Mobilidade eletroforética: γ 3 (eletroforese com pH 8,6)

Coefficiente de extinção: $1,22 \times 10^4$ ($\text{mol}^{-1} \text{Lcm}^{-1}$) = 9,1 (280nm, 1%, 1cm)

Sequência de aminoácidos: SSPGK PPRLV GGPM D ASVEE EGVR ALDFA VGEYN

KASND MYHSR ALQVV RARKQ IVAGV NYFLD VELGR TTCTK TQPNL DNC PF

HDQPH LKRKA FCSFQ IYAVP WQGT M TLSKS TCQDA

Pontes dissulfato: entre “resíduos” 73 e 83 e 97 e 117

Localização do gene: cromossomo 20, p.11.2

Meia-vida: ~20min, experimentalmente determinada para Cistatina C humana em plasma de ratos

Fonte: Clinical Biochemistry 38, 2005

4.4. 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/descongelamento^{1,7}.

4.5. Marcador da Taxa de Filtração Glomerular:

A medida da TFG é a prova laboratorial mais utilizada na avaliação da função renal, pois a IRA é uma síndrome com sérias implicações clínicas para os pacientes internados em UTI e associada à alta morbimortalidade^{8,10}. Medir adequadamente a função renal é importante também para administrar doses adequadas de medicações, definir prognóstico, interpretar sintomas de uremia e decidir a respeito do início de terapêutica renal substitutiva¹⁰.

Nas pesquisas clínicas, a taxa de filtração glomerular é mensurada por diversos métodos, que utilizam marcadores exógenos, como a inulina, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}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^{1,7,10,15,23}.

Um marcador ideal da função glomerular para ser usado na prática clínica deve ter algumas qualidades, como ser endógeno e atóxico, ter produção constante, ser livremente filtrado nos glomérulos, e excretado pela urina sem alterações (ou seja, não ser secretado, metabolizado, ou reabsorvido pelas células tubulares renais), não ter influência de outros componentes (ex. drogas), ser hidrossolúvel e sem ligação a proteínas. Além disso, deve ser rápido, fácil, de baixo custo, presente em amostras obtidas prontamente – sangue, urina – e poder ser padronizada por métodos de fácil aplicabilidade na prática clínica^{7,8,21}.

Tabela 3- *Qualidades e características de um marcador endógeno ideal da função glomerular*

Hidrossolúvel

Sem ligação a proteínas

Livremente filtrado nos glomérulos

Sem secreção tubular

Sem reabsorção tubular

Sem metabolização ou eliminação extra-renal

Ensaio precisos e confiáveis

Ensaio rápidos, de baixo custo e amplamente disponíveis

Fonte: Critical Care Medicine 2008 Vol. 36, nº 4

Existem várias possíveis 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 seu baixo peso 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^{1,5,7,11,14}.

Tabela 3- *Vantagens da determinação sérica da Cistatina C em relação ao Clearance de Creatinina na avaliação da função glomerular*

Variáveis	Cistatina C	Clearance de Creatinina
Massa muscular	Sem interferência	Depende da massa muscular
Idade	Sem variação apreciável	Varia significativamente
Sexo	Sem variação apreciável	Variável
Amostra	Apenas uma amostra de soro	Necessita soro e urina coletada em tempo determinado, usualmente 24horas
Alimentação	Sem interferência	Pode interferir
Fase analítica	Poucos interferentes	Vários interferentes

Fonte: RBAC, vol 35(4): 207-213, 2003

4.6. Quantificação da Cistatina C:

Há alguns anos, propôs-se o uso diagnóstico da Cistatina C. Vários procedimentos estão descritos – princípios de ensaio enzimaimunoensaio, radioimunoensaio, fluoroimunoensaio e imunodifusão radial simples – sem uma padronização, no entanto¹. Este último procedimento, por exemplo, é lento e requer 10 a 20 horas, com grande coeficiente de variação (em média dez por cento), o que reduz a utilidade da Cistatina C como marcador clínico de rotina da TFG¹⁹.

Após diversas tentativas de padronização, desenvolveu-se métodos imunológicos baseados na turbidimetria e nefelometria – PETIA (particle-enhanced turbidimetric immunoassay) e PENIA (particle-enhanced nephelometric immunoassay) – mais simples, acurados e rápidos^{1,5,7,19}. Requerem pequenas amostras e apresentam possibilidade de automatização, permitindo o uso clínico em larga escala^{1,19}.

A PENIA apresenta correlação mais forte entre TFG e Cistatina C em estudo recentes, é realizada no aparelho BNII, da Dade Behring®, com necessidade de 80 mcL de amostra de plasma, o tempo de duração do ensaio é de 6 minutos e tem coeficientes de variação intra e interensaio de um vírgula oito e um vírgula um por cento, respectivamente. Por outro lado, o PETIA, da Dako®, apresenta uma vantagem – realiza-se em qualquer espectrofotômetro automatizado, ou analisador clínico – enquanto o PENIA foi desenvolvido apenas para analisadores do seu mesmo fabricante^{5,7}.

4.7. Equações estimadas:

Assim como com a creatinina, equações precisam ser desenvolvidas e validadas para que a dosagem sérica de Cistatina C torne-se uma estimativa confiável da TFG⁷. Vários estudos sugerem que a correlação entre a TFG e a Cistatina C seja igual ou melhor que com a creatinina sérica, porém existem poucos que avaliam o nível sérico da Cistatina C derivado de equações, e nenhum desses foi validado em uma população diferente da utilizada para desenvolvê-la¹⁴.

Desse modo, existe um interesse crescente no desenvolvimento de equações baseadas na Cistatina C. Algumas das mais recentes na literatura estão listadas na tabela abaixo⁵.

Tabela 4- *Resumo das equações baseada na Cistatina C que estimam a TFG*

Autor	População	N	TFG±DP mL/min/1,73m ²	Método	Equação	p	
Rule	IRC	204	51±29	PENIA	66,8xCistC ^{-1,3}	0,85	
	Transplantados	103	52±18		76,6xCistC ^{-1,16}	0,77	
Grubb	Adultos/ crianças	536		PETIA	87,62xCistC ^{1,693*} 1,376(se<14)/0,94(se Fem)	0,87	
					84,69xCistC ^{-1,680*} 1,384 (se <14)	0,87	
	Adultos	451	63(11-124) ^a		83,93xCistC ^{1,676}	0,87	
					86,49xCistC ^{-1,686*} 0,948 (se Fem)	0,87	
Filler	Crianças(1-18a)	536	103±41	PENIA	Log(TFG)=1,962 +(1,123xlog(1/CistC))	0,81	
Larsson	Adultos saudáveis	100	NA	PENIA	77,24xCistC ^{-1,2623}	0.91	
Hoek	População clínica	93	81(12,3-157)a	PENIA	(80,35x1/CistC)-4,32		
Sjostrom	Pop clínica (incluindo pacientes c/hemodiálise)	381	59±29,5	PETIA	(124/CistC)-22,3	0,78	

4.8. 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^{5,7}.

Tabela 5- *Valores de referência para Cistatina C*

Estudo	Método	Valores de referência (mg/dL)	N
Amaral et al.	PETIA	< 50 anos: 0,41-0,96	81
		> 50 anos: 0,45-0,83	20
Finney et al.	PENIA	< 50 anos: 0,53-0,92	258
		> 50 anos: 0,58-1,2	51
Norlund et al.	PETIA	< 50 anos: 1,11±0,23: mulheres	67
		< 50 anos: 0,92±0,13: homens	57
		> 50 anos: 1,10±0,25: mulheres	64
		> 50 anos: 0,87±0,12: homens	61
Erlandsen et al.	PETIA	mulheres: 0,62-1,15	135
		homens: 0,51-1,25	135
Uhlmann et al.	PENIA	mulheres: 0,81-0,97	78
		homens: 0,87-1,03	61
		afro-americanos: 0,81-1,03	38
		caucasianos: 0,87-1,03	86

Fonte: Jornal Brasileiro de Nefrologia 29, 2007.

4.9. Em grupos específicos:

a. Crianças:

O método laboratorial mais utilizado para estimar a TFG é a creatinina sérica. Ela possui limitações já bem estabelecidas e cuja produção depende da massa muscular, que aumenta com o crescimento e puberdade, especialmente em meninos, idade, gênero, raça, e dieta^{19,23}. O clearance de creatinina estima melhor a TFG que a concentração da creatinina sérica, porém requer o inconveniente da coleta da urina²³.

Diferente da creatinina, a concentração sérica da Cistatina C mantém-se constante entre 1 e 50 anos aproximadamente¹⁹. Em crianças, reflete a função renal independente da idade, sexo, altura, fatores pré-renais, doenças extra-renais, ou corticoterapia na síndrome nefrótica com prednisona¹⁵.

A maturidade da função renal ocorre de forma fisiológica no primeiro ano de vida, o que justifica um valor alto da Cistatina C ao nascimento, porém com declínio rápido, refletindo a maturação da função renal¹⁹. Não há transferência transplacentária e seu valor no neonato é independente da idade gestacional ou nível de bilirrubinas, facilitando seu uso nos prematuros. Também foi estabelecido como único marcador confiável em pacientes com espinha bífida¹⁹.

Porém ainda existem poucos estudos e com dados ainda inconclusivos quanto à superioridade em relação à creatinina sérica⁵.

b. Idosos:

Apresentam as mesmas limitações da criança quanto à coleta urinária e pequena massa muscular. E apesar de já existirem equações modificadas baseadas na creatinina para resolver estes problemas, a maioria dos estudos com a Cistatina C se mostrou superior neste grupo de pacientes para detecção precoce de insuficiência renal^{1,19}. Em alguns estudos, porém, não se mostrou esta superioridade⁵.

c. Gestantes:

A avaliação da função renal em gestantes ainda permanece como um desafio, provavelmente secundário a um aumento na reserva renal neste período¹⁹. Em pacientes com pré-eclâmpsia, a alteração da função renal é um componente do processo fisiopatológico, sendo o diagnóstico precoce de grande importância; nestes pacientes todos os marcadores mostraram níveis séricos elevados, porém a Cistatina C apresentou melhor desempenho^{1,19}. Sabe-se que há um aumento dos níveis de Cistatina C do segundo para o terceiro trimestre, o que pode refletir a queda em seu clearance, observada em outras substâncias com massa molecular semelhante, ou sugerir uma produção inconstante na gravidez¹⁹. Mais estudos são necessários para definir se haverá importância na prática clínica.

d. Cirrose hepática:

Apesar dos estudos existentes serem pequenos para permitir conclusões definitivas, eles sugerem que a Cistatina C é melhor preditor da função renal nos pacientes com cirrose hepática do que a creatinina sérica¹⁹. Pacientes com cirrose avançada e redução da filtração glomerular podem apresentar valores séricos normais de creatinina, devido ao decréscimo da massa muscular e aumento da secreção tubular de creatinina^{1,19}. No entanto, nenhum dos dois permite a estimativa exata da TFG em pacientes cirróticos¹.

e. Transplante renal:

A avaliação da função renal em pacientes que foram submetidos a transplante renal permite o reconhecimento precoce de uma rejeição e o monitoramento da nefrotoxicidade das drogas utilizadas, permitindo o ajuste correto das drogas que apresentem excreção e/ou toxicidade renais^{7,19}. A Cistatina C demonstrou desempenho superior na estimativa da TFG que a creatinina e o clearance de creatinina, tendo forte correlação com o clearance de Cr-EDTA e ausência de falso-positivos¹. Existe, no entanto, substancial heterogeneidade nas

equações baseadas na Cistatina C; aquelas desenvolvidas em pacientes com pouca massa muscular têm melhor performance⁵. Alguns estudos sugerem que a Cistatina C possa ter valor prognóstico no pós-operatório do transplante renal, porém os mecanismos ainda não são entendidos, sendo necessário mais estudos^{5,7,19}. Por outro lado, existem trabalhos que demonstram que medidas seriadas da concentração sérica da Cistatina C não foram capazes de detectar mudanças no RFG em pacientes transplantados renais¹³.

f. Diabetes mellitus (DM):

A Cistatina C parece ser uma alternativa promissora e um marcador mais exato que a creatina em pacientes com DM, permitindo uma identificação precoce antes de atingir a fase de insuficiência renal crônica^{1,7,15}.

g. Tumores e metástases:

Resultados de alguns estudos demonstraram a superioridade da Cistatina C em relação à creatinina sérica na avaliação da função renal, quando à filtração glomerular foi < 78mL/min, independente da presença de metástases, concluindo ser melhor para monitorar a função renal durante a quimioterapia, frequentemente associada a nefrotoxicidade como efeito colateral^{1,15}.

h. Doença Cardiovascular:

A diminuição da função renal é fator independente para a doença cardiovascular, insuficiência cardíaca e mortalidade. Já existem estudos correlacionando concentrações elevadas da cistatina C com predição de risco futuro de eventos cardiovasculares futuros⁷.

5. Conclusão:

Diante do tema apresentado, nota-se que a Cistatina C é um marcador de taxa de filtração glomerular com um futuro promissor, em especial em crianças, devido às dificuldades inerentes a esta faixa etária na coleta de sangue e amostra de urina 24h. Em Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos, onde, já na admissão, as crianças apresentam IRA e DMOS, sua importância torna-se mais evidente, pois com diagnóstico e tratamento adequados há melhora na sobrevida.

A Cistatina C é um bom marcador em várias condições clínicas e faixas etárias. Apesar de sua descoberta como um método rápido e preciso de diagnóstico com muitos estudos demonstrando sua superioridade ou equivalência com a creatinina sérica, há necessidade da formulação de uma equação que possa ser validada e utilizada de forma ampla na prática clínica.

6. Referências Bibliográficas:

1. MARTINS, T.R., et al. Cistatina C: um novo marcador para filtração glomerular comparada ao *clearance* de creatinina e a creatinina sérica. *RBAC*, v.35, n.4, p.207-213, Ago. 2003.
2. BRENNER, R.M., BRENNER, B.M. Distúrbios da função renal. In: BRAUNWALD, et al. (ed.). *Harrison Medicina Interna*, vol.II, 15ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2002. p.1623-1630.
3. VIANNA, PTG . Marcadores biomoleculares da insuficiência renal. In: Ismar Lima Cavalcante; Fernando Antonio de Freitas Cantinho; Alexandre Assad. (Org.). *Medicina Perioperatória*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do estado do Rio de Janeiro, 2006. p.57-61.
4. ROOS, J.F., et al. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children – A meta-analysis. *Clinical Biochemistry*, v.40, p.383-391, Jan. 2007.
5. MADERO, M., SARNAK, M.J., STEVENS, L.A. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, v.15, n.6, p.610-616, Nov. 2006.
6. VAISBICH, M.H. Laboratório em Nefrologia Pediátrica. In: MARCONDES, Eduardo. *Pediatria Básica: pediatria clínica geral*, tomo III. 9.ed. São Paulo: Sarvier, 2003. p.317-329.
7. PRATES, A.B., et al. Avaliação da Filtração Glomerular Através da Medida da Cistatina C Sérica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v.29, n.1, p.48-55, Mar. 2007.
8. BAGSHAW, S.M., GIBNEY, N. Conventional markers of kidney function. *Critical Care Medicine*, v.36, n.4, p.S152-158, 2008.
9. HERRERO- MORÍN, J.D., et al. Cystatin C and beta2-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children. *Critical Care*, v. 11, n.3, p.1-7, Mai. 2007.
10. KIRSZTAJN, G.M. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. ***Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial***, v.43, n.4, p.257-264, Ago. 2007.
11. OKAY, T.S. Cistatina C: um novo marcador de função renal em crianças. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v.48, n.2, p.112-113, 2002.
12. KÖTTGEN, A. Serum Cystatin C in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *American journal of Kidney Diseases*, v.51, n.3, p.385-394, Mar. 2008.

13. MEDEIROS, F.S.R. *Avaliação da dosagem sérica de cistatina C para detecção precoce de alterações na função do enxerto após o transplante renal*. 2008. Dissertação (Doutorado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 2008.
14. ZAPPITELLI, M., et al. Derivation and Validation of Cystatin C–Based Prediction Equations for GFR in Children. *American Journal of Kidney Diseases*, v.48, n.2, p.221-230, Ago. 2006.
15. ZAFFANELLO, M., FRANCHINI, M., FANOS, V. Is Serum Cystatin-C a Suitable Marker of Renal function in Children?. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, v.37, n.3, p.233-240, 2007.
16. CARCILLO, J.A. Multiple organ system extracorporeal support in critically ill children. *Pediatric Clinics of North America*, v.55, n.3, p.617-647, Jun. 2008.
17. AKCAN-ARIKAN, A., et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney International*, v.71, p.1028-1035, Mar. 2007.
18. REED, C.H. Diagnostic applications of cystatin C. *British Journal of Biomedical Science*, v.57, p.323-329, 2000.
19. FILLER, G., et al. Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research. *Clinical Biochemistry*, v. 38, p.1-8, 2005.
20. ISRANI, A.K., KASISKE, B.L. Laboratory assessment of kidney disease: clearance, urinalysis, and kidney biopsy. In: BRENNER. (ed.). *Brenner and Rector's The Kidney*. 8th edition.
21. ROSNER, M.H., BOLTON W.K. Renal function testing. *American Journal of Kidney Diseases*, v.47, n.1, p.174-183, Jan. 2006.
22. PARIKH, C.R., DEVARAJAN, P. New biomarkers of acute kidney injury. *Critical Care Medicine*, v. 36, n.4, p.S159-164, 2008.
23. HOJS, R., et al. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant*, v.21, p.1855-1862, 2006.
24. RANDERS, E., et al. Reference Interval for Serum Cystatin C in Children. *Clinical Chemistry*, v.45, n.9, 1999.
25. NEWMAN, D.J. Cystatin C. *Annals of Clinical Biochemistry*, v.39, p.89-104, 2002.
26. NORLUND, L., et al. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems. *Clinical Chemistry*, v.43, p.1016-1022, 1997.
27. AMARAL F.B., et al. Valores de referência da cistatina C para avaliação da função renal em indivíduos normais: influência da idade e gênero. In: Congresso Brasileiro de

Clínica Médica, 8., 2000, Gramado. *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*. Porto Alegre, v.25, 2005.

28. FINNEY, H., NEWMAN D.J., PRICE, C.P. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinina clearance. *Annals of Clinical Biochemistry*, v. 37, p.49-59, 2000.
29. ERLANDSEN, E.J., RANDERS E., KREISTENSEN, J.H. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinina in adults. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, v.36, p.393-397, 1998.
30. UHLMANN, E.J., et al. Reference intervals for plasma cystatin C in healthy volunteers and renal patients, as measured by the Dade Behring BN II System, and correlation with creatinina. *Clinical Chemistry*, v.47, p.2031-2033, 2001.
31. BLAND, J.M., ALTMAN, D.G. Statiscal methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, p.307-310, 1986.
32. FRANCO, M.C.P., NISHIDA, S.K., SESSO, R. GFR Estimated from cystatin C versus creatinine in children born small for gestational age. *American Journal of Kidney Diseases*, v.51, n.6, p.925-932, Jun. 2008.
33. Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - FEPECS: “Manual de Orientação para Apresentação de Monografias – programa de residência da SES/DF”. Brasília, DF, Nov.2006.
34. Ferreira, A.B.H. *Novo dicionário Aurélio da língua portuguesa*. 3. ed. Rio de Janeiro (RJ): Editora Nova Fronteira, 1999.
35. Bueno, S. *Minidicionário inglês/português e português/inglês*. 1. ed. São Paulo (SP): Editora FTD, 1996.