

Avaliação da Filtração Glomerular Através da Medida da Cistatina C Sérica

Glomerular Filtration Evaluation Employing Serum Cystatin C Measurement

Aline Bodanese Prates¹, Fernando Barcellos do Amaral², Marina Zerwes Vacaro², Jorge Luiz Gross^{1,3}, Joíza Lins Camargo⁴, Sandra Pinho Silveiro^{1,3}

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da UFRGS; ² Faculdade de Medicina da UFRGS, ³ Departamento de Medicina Interna, Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; ⁴ Unidade de Bioquímica e Radioimunoensaio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

RESUMO

A avaliação acurada da função renal através da medida da filtração glomerular (FG) é fundamental na rotina clínica, pois é parte decisiva do diagnóstico e terapêutica. A dosagem sérica de creatinina é o método mais usado, embora apresente limitações, como interferências na dosagem e baixa sensibilidade na detecção de graus menos avançados de perda de função renal. Outros métodos, como depuração de inulina, iohexol, ¹²⁵I-iotalamato e ⁵¹Cr-EDTA, também são descritos com o mesmo propósito, mas são complexos e caros. Desta forma, investigadores ainda buscam um marcador ideal para analisar a função renal. Neste contexto, se encaixam os estudos com a cistatina C, uma substância endógena, que vem sendo relatada como um indicador confiável e de fácil execução. A cistatina C é um membro da família dos inibidores da cisteína protease e está presente em uma variedade de células nucleadas, sendo produzida de forma constante. A sua medida, comparada à da creatinina, sofre menos interferências e apresenta maior acurácia na detecção de reduções incipientes da função renal. O objetivo desta revisão é descrever a medida da cistatina C como uma alternativa confiável para avaliar a FG, analisando valores de referência e usos clínicos. (**J Bras Nefrol 2007; 29(1):48-55**)


Descritores: Cistatina C. Filtração glomerular. Função renal. Depuração. Creatinina.

ABSTRACT

*An accurate evaluation of renal function with glomerular filtration rate (GFR) measurement is essential in clinical practice, as it defines diagnostic and therapeutic decisions. Serum creatinine is the most utilized method. However, it has several limitations, such as the influence of drugs and endogenous substances on its measurement, and a low sensitivity for detecting less advanced degrees of renal dysfunction. Other well-known methods, such as the clearances of insulin, iohexol, ¹²⁵I-iothalamate, and ⁵¹Cr-EDTA have also been employed with the same purpose; however, these methods can be complex and expensive. Therefore, investigators are still searching for simpler markers to analyze renal function. Cystatin C, an endogenous substance, has been described as a reliable and easy-to-perform indicator of GFR. Cystatin C is a member of the family of cysteine protease inhibitors and is constantly produced by nucleated cells. Its measurement, when compared to creatinine, suffers less interference and is more accurate for the detection of incipient decreases of renal function. The aim of this review is to analyze the details of cystatin C measurement, such as reference values and clinical application. (**J Bras Nefrol 2007; 29(1):48-55**)*

Keywords: Cystatin C. Glomerular filtration rate. Renal function. Creatinine clearance.

Recebido em 30/06/06 / Aprovado em 19/10/06

Endereço para correspondência: 

Sandra Pinho Silveiro
Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350, prédio 12, 4º andar
90035-093, Porto Alegre, RS
E-mail: sandrasilveiro@terra.com.br

INTRODUÇÃO

A avaliação da função renal é de extrema importância na prática clínica, tanto em termos de diagnóstico e prognóstico, quanto de análise de respostas terapêuticas. A filtração glomerular (FG) é a maneira mais apropriada de avaliar a função renal. Para este propósito, a dosagem dos níveis séricos de creatinina é corriqueiramente usada. Entretanto, esta medida tem limitações significativas devido a interferências nos métodos de medida, além de baixa sensibilidade para detectar graus leves de perda de função renal.

Vários métodos para determinar a FG têm sido descritos, tais como as depurações de inulina, ^{125}I -Iotalamato, ^{51}Cr -EDTA e iohexol, todos laboriosos e complexos e, assim, não utilizados habitualmente na rotina. Tentativas para achar um marcador próximo do ideal e de fácil realização são, portanto, bem-vindas. Estudos recentes têm indicado a cistatina C como um marcador confiável e de rápida execução na análise da função renal em diversas situações clínicas.

Doença renal crônica (DRC) é definida como dano renal ou FG diminuída ($<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) por três ou mais meses (recomendação de nível A), sendo um problema de saúde mundial¹. A medida da FG é a melhor forma para a avaliação da função renal. Uma FG $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ 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 $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ como ponto de corte². Os principais desfechos de DRC, sem considerar a causa, incluem progressão para insuficiência renal e doença cardiovascular. As evidências indicam que esses desfechos adversos podem ser prevenidos ou postergados por detecção precoce e tratamento. A medida da FG é o

método de escolha para classificar o estágio de gravidade da DRC.

As recomendações incluem a avaliação da FG de indivíduos com risco aumentado de desenvolver DRC: acima de 65 anos, com diagnóstico de hipertensão arterial, diabetes melito, com história familiar de diálise ou transplante renal ou provenientes de grupos étnicos de risco. A avaliação laboratorial básica sugerida é a medida da albumina urinária e a medida de creatinina sérica, esta a ser utilizada em equação simplificada desenvolvida dentro do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (Quadro 1). Em termos de investigação futura, a recomendação é o desenvolvimento de novas equações, utilizando melhores marcadores endógenos da FG, sendo a cistatina C um candidato plausível.

MARCADORES DA FG

Sob condições adequadas, concentrações plasmáticas de uma determinada substância como indicadora da função renal são completamente dependentes de sua depuração e refletem a FG de forma acurada. Quando a quantidade de um indicador adicionado ao plasma (tanto endógeno, quanto exógeno) é constante e não há eliminação extra-renal, secreção ou reabsorção tubular, a FG é igual à concentração plasmática inversa do indicador¹.

São características de um marcador ideal para a medida da FG: produção constante, com pronta difusão no espaço extracelular, ser livremente filtrado, sem ligação a proteínas, sem reabsorção nem secreção tubular, sem eliminação extra-renal ou degradação, dispondo de ensaio acurado e reprodutível, sem interferência de outros componentes, de baixo custo, sendo o mais próximo possível dos valores reais de FG¹.

Quadro 1. Equações propostas para o cálculo da estimativa da TFG.

Equação inicial estudo MDRD⁷

TFG (ml/min/1,73m^2) = $186 \times (\text{creatinina sérica})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203} \times (0,742 \text{ se mulheres}) \times (1,210 \text{ se afro-americanos})$

Equação de Cockcroft-Gault

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

Equação final estudo MDRD⁷

TFG (ml/min/1,73m^2): $\exp(1,911 + \frac{5,249}{\text{creatinina}} - \frac{2,114}{\text{creatinina}} - 0,00686 \times \text{idade} - 0,205 \text{ (se mulher)})$

Se creatinina sérica $<0,8 \text{ mg/dl}$, usar 0,8 para creatinina.

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

Uréia e Creatinina

A uréia e a creatinina são os marcadores endógenos mais extensamente 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 e, para a creatinina, interferências em sua análise.

A uréia é um dos primeiros indicadores estudados para avaliação da função renal. No entanto, apresenta poucos dos atributos de um marcador ideal. Sua produção é variável e é amplamente dependente da ingestão de proteínas. Embora 25% da uréia produzida seja metabolizada no intestino, a amônia produzida é reconvertida à uréia³. Assim, a maior parte da uréia é finalmente excretada pelos rins. A uréia é livremente filtrada no glomérulo, pelo seu pequeno peso molecular. Entretanto, pode ser reabsorvida e a quantidade de reabsorção tubular é variável. Além disso, a reabsorção da uréia do ducto coletor é funcionalmente ligada à reabsorção de água, já que, em situações de volume intravascular diminuído e concentrações aumentadas do hormônio antidiurético, a reabsorção de uréia está aumentada.

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 renal⁴. A análise da creatinina é ainda predominantemente dependente da reação original de Jaffé, a qual envolve um mecanismo de reação que não é completamente compreendido e que sofre muitas interferências analíticas⁵. 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 níveis⁴. Outra limitação é a influência da massa muscular sobre os níveis séricos de creatinina, com influência diretamente proporcional. Quando analisada através da depuração endógena da creatinina (DCE), ainda existe o erro inerente à coleta de urina de 24 horas.

Portanto, as diretrizes da NKF e Sociedade Brasileira de Nefrologia (<http://www.sbn.org.br>) indicam que a medida isolada da creatinina não é a maneira mais acurada para estimar o nível de função renal, sendo necessário o emprego de equações que levem em conta outros fatores além da creatinina sérica, tais como a idade,

sexo, raça e índice de massa corporal (IMC). As equações do estudo MDRD⁷ e de Cockcroft-Gault (Tabela 1) provêm estimativas úteis da FG em adultos. No entanto, a equação do MDRD subestima a FG em indivíduos sem perda significativa de função renal⁸. Além disso, ela não foi validada em algumas nefropatias, como a nefropatia diabética, e não analisou adequadamente a influência da idade e raça. Por isso, têm sido propostas novas fórmulas tentando contemplar essas variáveis. A recomendação da NKF é a de que seja ainda desenvolvida uma equação empregando a cistatina C como marcador da FG em substituição à creatinina.

Cistatina C

BREVE HISTÓRICO: A cistatina C foi descoberta em 1961, como traço numa banda eletroforética de fluido cerebrospinal, sendo também, no mesmo ano, identificada na urina. Em 1985, foi demonstrada, pela primeira vez, a forte correlação inversa da cistatina C sérica com a FG⁹. Desde então, tem havido um interesse crescente na cistatina C como um marcador da FG, sendo atualmente um forte concorrente da creatinina.

PAPEL FISIOLÓGICO E METABOLIZAÇÃO: A cistatina C é um dos 11 membros da superfamília dos inibidores da cisteína protease e é considerada a inibidora fisiologicamente mais importante das proteases endógenas da cisteína. Acredita-se que seu papel seja o de inibir tais proteases secretadas ou “vazadas” dos lisossomos de células doentes ou rompidas, protegendo o tecido conjuntivo. Há evidências de que todas as células nucleadas expressam cistatina C. Sua taxa de produção é constante e menos variável que a da creatinina, além de não ser influenciada pela massa muscular, estado nutricional ou febre^{10,11}. Evidência recente mostra que a excreção urinária de cistatina C não se altera conforme o ciclo circadiano e, portanto, não se faz necessária a coleta urinária de 24 horas¹². É estabelecido também que a cistatina C é metabolizada pelas células do túbulo proximal distal¹³. Assim, uma vez filtrada, a cistatina C não vai retornar à circulação em uma forma intacta, embora possa retornar após a degradação em peptídeos menores e/ou seus aminoácidos constituintes. Na ausência de dano tubular renal, não há passagem de cistatina C da vasculatura renal diretamente no túbulo. Esses dados reforçam que a cistatina C é uma candidata plausível para a medida da FG.

MÉTODOS DE MEDIDA: Os métodos de medida para a cistatina C devem ser automatizados e livres de interferências conhecidas. Após diversas tentativas de padronização, foram desenvolvidos, em 1994, dois métodos de imunoturbidimetria. Após, veio o método nefelo-

métrico. A PENIA (particle enhanced nephelometric immunoassay) é feita no aparelho BNII, da Dade Behring®. Necessita de 80 µL de amostra de plasma, o tempo de duração do ensaio é de 6 minutos e tem coeficientes de variação intra e interensaio (CV) de 1,8 e 1,1% respectivamente⁹.

Assim como com a creatinina, equações precisam ser desenvolvidas e validadas para que a dosagem sérica de cistatina C venha a se tornar uma estimativa confiável da FG. Algumas equações¹⁴⁻¹⁸ já têm sido sugeridas (Quadro 2), mas nenhuma delas foi avaliada através de estudos de grande porte.

ESTABILIDADE: de acordo com o fabricante, a estabilidade à temperatura ambiente é de sete dias; a -20°C, de um a dois meses; - 80°C, seis meses. Além disso, resiste a um mínimo de sete ciclos congelamento/descongelamento¹². Pode ser mantida sem separação do sangue total por até 24 horas sem alteração da quantidade de cistatina C presente na amostra⁹.

VALORES DE REFERÊNCIA: Os valores de referência (VR) pelo PENIA são um pouco mais baixos que os do PETIA, mas ainda não há um consenso. Por

causa dos diferentes métodos analíticos, calibração, anti-soros e distribuições de idades, torna-se difícil fazer comparações entre os resultados de diferentes estudos. Uma vantagem do PETIA, da Dako, é que ele pode ser realizado em qualquer espectrofotômetro automatizado, ou analisador clínico, enquanto o PENIA somente foi desenvolvido para os analisadores do seu mesmo fabricante^{9,10}.

A Quadro 3 apresenta valores de referência de acordo com a idade e sexo^{11,19-22}. 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 respectivamente¹¹. Entretanto, ainda não há uma definição quanto a esse aspecto.

Quadro 2. Equações propostas para a estimativa da TFG através do uso de cistatina C (mg/l).

$$^{14} \text{TFG-iohexol (ml/min/1,73m}^2\text{)} = (87,1/\text{cistatina C plasmática}) - 6,87$$

$$^{15} \text{TFG-iohexol (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 124/\text{cistatina C sérica} - 22,3$$

$$^{16} \text{TFG-iohexol (ml/min)} = 99,434 \times \text{cistatina C}^{-1,5837}$$

$$^{17} \text{TFG-iohexol (ml/min)} = 99,19 \times \text{cistatina C}(-1,713) \times (0,823 \text{ se mulher})$$

$$^{18} \text{Log (TFG)}^{99}\text{Tc-DTPA (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 1,962 + [1,123 \times \text{log } 1/(\text{cistatina C})]$$

Quadro 3. Valores de referência para cistatina C

Estudo	Método	Valores de referência (mg/l)	n
Amaral et al. (19)	PETIA	< 50 anos: 0,41-0,96	81
		> 50 anos: 0,45-0,83	20
Finney et al. (20)	PENIA	<50 anos: 0,53 a 0,92	258
		>50 anos: 0,58 a 1,2	51
Norlund et al. (11)	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. (21)	PETIA	mulheres: 0,62-1,15	135
		homens: 0,51-1,25	135
Uhlmann et al. (22)	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

É sugerida uma diferenciação entre idades, mas ainda também não há um consenso entre ponto de corte (50 ou 65 anos de idade), já que a cistatina C tem a sua concentração aumentada de acordo com a idade, enquanto a FG cai, paralelamente. Estudos prévios sugerem que o volume renal diminui de 20% a 30% na quarta década e até 40% na oitava década de vida. O número de glomérulos diminui, acarretando uma diminuição na área de filtração glomerular, na perfusão e, portanto, na FG^{23,24}. Um estudo avaliou 401 idosos saudáveis do programa *National Diet and Nutrition Survey*. Enquanto a creatinina sérica demonstrou diferenças significativas entre homens e mulheres ($P < 0,0001$), com valores mais elevados no sexo masculino, a cistatina C não foi significativamente diferente entre os sexos, o que se evidenciou em todos os grupos etários (60-69, 70-79, 80-89 e >90 anos). No entanto, os valores de cistatina C foram aumentando por década, atingindo um equilíbrio entre 80 e 90 anos de idade em ambos os sexos. Já a creatinina mostrou aumento com a idade em homens somente, com os valores entre mulheres permanecendo constantes. Com relação à FG calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault, não houve diferença significativa entre homens e mulheres, mas foi observado um declínio significativo de 20% por década de vida. Concluíram que o comportamento da cistatina C, ao longo das décadas, reflete o que é conhecido em relação ao declínio da FG com o avanço da idade²⁵.

Wasén et al avaliaram a FG de 1.073 idosos não diabéticos e 187 com diabetes melito, com idades entre 64 e cem anos, fazendo uma comparação entre fórmulas baseadas em creatinina (MDRD e Cockcroft-Gault) e a cistatina C sérica²⁶. A prevalência de FG diminuída no grupo com diabetes aumentou com a idade, mas não houve diferença significativa entre os grupos quando controlado para faixa etária. As médias de cistatina C nos grupos sem e com diabetes acima de 80 anos foram, respectivamente, de $1,31 \pm 0,47$ mg/l e $1,56 \pm 0,65$ mg/l, sendo esses valores significativamente mais elevados em comparação com o grupo mais jovem.

Fricker et al. estudaram nove pacientes com hipotireoidismo e 13 com hipertireoidismo, para avaliar o impacto da disfunção da tireóide na cistatina C sérica²⁷. Observaram que, contrastando com a creatinina, os níveis de cistatina C são mais baixos no hipotireoidismo e mais altos no hipertireoidismo, comparando-se com o estado eutireoideo. Assim sendo, sugerem que a função da tireóide deve ser documentada quando a cistatina C for utilizada como índice de avaliação da função renal.

COMPARAÇÕES COM A MEDIDA DA CREATININA: Pelo método de imunoturbidimetria realizado no aparelho Cobas Mira®, da Roche, os CV intra e inte-

rensaio para a medida da cistatina C encontrados foram 4,5% e 8,1%²⁸, respectivamente, enquanto que para a creatinina, pelo método de Jaffé no aparelho Monarch®, foram 1,7% e 2,8% respectivamente²⁹.

Uma vantagem adicional da cistatina C, segundo alguns autores, se deve à possibilidade de usar uma única faixa de referência, desconsiderando sexo, idade e massa corporal. No entanto, um estudo transversal holandês avaliou 8.058 indivíduos e observou que idade mais elevada, sexo masculino, maior peso, maior altura, hábito de fumar e altos níveis de proteína C reativa estavam positivamente associados com níveis mais altos de cistatina C após o ajuste para a depuração de creatinina³⁰.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL ATRAVÉS DA CISTATINA C

Doença Renal: A avaliação da função renal é um dos pilares das decisões diagnósticas e terapêuticas frente às nefropatias, sejam elas agudas ou crônicas. Para isso, precisa-se de marcadores que forneçam informações precoces e precisas sobre eventuais perdas de função renal.

Um estudo alemão avaliou 44 pacientes com insuficiência renal aguda (IRA) comparando-os a 41 controles. A medida da cistatina C alterou-se mais precocemente do que a creatinina, detectando a IRA em média dois dias antes do que a creatinina³¹.

A superioridade diagnóstica da cistatina C na estimativa da FG foi demonstrada em 52 pacientes pediátricos em que se encontrou, através da análise da curva ROC (Receiver Operating Characteristic), que a estimativa da FG através da medida da cistatina C foi superior à medida da creatinina na detecção da perda de função renal³².

Um recente estudo, com 164 pacientes com DRC, encontrou maior acurácia diagnóstica da cistatina C em identificar pacientes com DRC leve a moderada ($30-89$ ml/min/1,73m²) comparada com a creatinina sérica e Cockcroft-Gault através da análise da curva ROC, mas não encontrou diferença na acurácia diagnóstica entre a cistatina C e a equação do MDRD³³.

Diabetes Melito (DM): Um estudo com 52 pacientes com DM2 mostrou que a correlação entre cistatina C e FG através do ⁵¹Cr-EDTA foi significativamente superior ($r=0,84$) que entre creatinina e FG ($r=0,65$)³⁴.

Em outro 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 ml/min/1,73m². 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 sérica³⁵.

No mesmo sentido, o único estudo longitudinal em pacientes diabéticos publicado acompanhou por quatro anos 30 pacientes com DM2 e FG normal ou elevada (>120 ml/min/1,73m²), realizando as medidas das concentrações de cistatina C sérica, creatinina e FG por ¹²⁵I-iotalamato³⁶. A recíproca da cistatina C (100/cistatina C) mostrou correlação estatisticamente significativa com a depuração de iotalamato (Spearman $r=0,77$), o que não foi verificado com a recíproca da creatinina (100/creatinina) ou Cockcroft-Gault. Esse estudo traz duas informações importantes. A primeira é que a cistatina C permite a identificação precoce de pacientes antes de atingir a fase de insuficiência renal crônica. Em segundo lugar, surge uma ferramenta prática para o estudo do declínio da função renal como um desfecho.

Baseado nessas informações, a cistatina C parece ser uma alternativa promissora e um marcador mais exato que a creatinina em pacientes com DM, embora sejam ainda necessários estudos adicionais para avaliar o desempenho da cistatina C nesses casos.

Transplante renal: A avaliação da função renal em pacientes que foram submetidos a transplante renal permite o reconhecimento precoce de uma rejeição e o acurado ajuste das dosagens de diferentes drogas simultaneamente usadas que apresentem excreção e/ou toxicidade renais. Um estudo avaliou 19 pacientes transplantados com idades entre 31 e 67 anos e função renal estável nos últimos seis meses³⁷. Foram medidas cistatina C, creatinina e FG através da DCE, Cockcroft-Gault e da equação do MDRD. Foram observadas correlações significativas entre a cistatina C e a DCE ($r=-0,768$), Cockcroft-Gault ($r=-0,854$), creatinina sérica ($r=0,629$) e com a equação do MDRD ($r=-0,604$).

Outro estudo, com 30 pacientes pós-transplante renal, mostrou que a cistatina C obteve maior correlação com a FG medida pelo iotalamato ($r=0,83$), do que a creatinina sérica, a depuração da creatinina e a ₂-microglobulina ($r=0,67$, $r=0,57$ e $r=0,58$, respectivamente)³⁸. Os autores sugerem que a maior correlação da cistatina C pode ser devido à maior capacidade de detectar pequenas mudanças na função renal, especialmente com função levemente diminuída.

Leach et al avaliaram, durante cinco anos, 21 pacientes que receberam transplante renal. Seus achados confirmam os do estudo anteriormente descrito, além de sugerir que a cistatina C inclui informação prognóstica, embora mais estudos para esclarecer este papel sejam ainda necessários³⁹.

Doença cardiovascular: A diminuição da função renal é fator de risco independente para doença cardiovascular, insuficiência cardíaca congestiva e mortalidade. Uma coorte de três anos, envolvendo 1.033 pacientes com

doença coronariana avaliou o valor da cistatina C na predição de risco futuro de eventos cardiovasculares secundários e comparou seu valor prognóstico com outros marcadores da FG, tais como creatinina sérica e depuração da creatinina⁴⁰. Demonstrou que, ao contrário das outras variáveis, concentrações elevadas de cistatina C estão forte e independentemente associadas a eventos cardiovasculares futuros.

O Cardiovascular Health Study, com 4.384 adultos com mais de 65 anos, analisou a cistatina C e a creatinina de forma retrospectiva⁴¹. O quintil crescente da concentração de cistatina C estava associado ao aumento gradual do risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, relação essa não presente com as concentrações de creatinina sérica. Outro artigo oriundo dos dados do Cardiovascular Health Study mostra que valores mais altos de cistatina C estão diretamente associados com maior risco de morte por qualquer causa em uma população acima de 65 anos, o que não aconteceu com os valores de creatinina⁴². Comparando o primeiro (cistatina C $<0,99$ mg/l) e o quinto quintil (cistatina C $>1,29$ mg/l) após ajuste de variáveis, foi demonstrado que os riscos de morte por causa cardiovascular (hazard ratio de 2,27 [1,73-2,97]), infarto agudo do miocárdio (hazard ratio de 1,48 [1,08-2,02]) e isquemia cerebral (hazard ratio de 1,47 [1,09-1,96]) foram significativamente mais elevados nos pacientes com valores mais altos de cistatina C⁴².

Mais recentemente, o Health ABC Study estratificou seus 3.075 pacientes, com idades entre 70 e 79 anos, a partir da concentração sérica de cistatina C, em três grupos de valores $<0,84$ mg/l, 0,84 a 1,18 mg/l e $>1,19$ mg/l⁴³. Após ajustes de co-variáveis, o grupo de concentração intermediária de cistatina C (0,84 a 1,18 mg/l) mostrou aumento de 57% do risco de morte por causa cardiovascular, infecciosa ou de causa desconhecida, enquanto o grupo de altas concentrações ($>1,19$ mg/l) mostrou aumento de 120% nesse risco quando comparado aos participantes do grupo de baixa concentração ($<0,84$ mg/l).

A fim de demonstrar utilidade clínica, no entanto, mais estudos são necessários para determinar se as estratégias diagnósticas baseadas na cistatina C poderão melhorar a predição e permitir intervenções mais precoces sobre os desfechos cardiovasculares quando comparadas com as estratégias que empregam creatinina ou estimativas da FG.

Câncer: um estudo avaliou 72 pacientes com melanoma, câncer gástrico e câncer ovariano, sendo 35 com metástases. Determinaram-se creatinina e cistatina C séricas e concluiu-se que a cistatina C pode substituir a creatinina como um teste de triagem antes da quimio-

terapia e que talvez possa ser usada em modificação de dose de quimioterapia combinada com cisplatina em pacientes com FG reduzida⁴⁴.

Bardi et al promoveram um estudo que comparou o desempenho da cistatina C como estimativa da função renal em crianças com câncer expostas a quimioterápicos nefrotóxicos. Eles sugerem que a cistatina C pode ser útil no monitoramento da função renal em crianças com câncer, dada a pequena amostra de plasma necessária, a medida fácil e acurada da FG pela cistatina C e a isenção de coletas de urinas pelo método⁴⁵.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A NKF recomenda que a função renal seja avaliada em todos os indivíduos com hipertensão arterial sistêmica, com diabetes melito, acima de 60 anos, com história familiar de DRC e em grupos étnicos de risco. A função renal deve ser avaliada a partir da utilização de equações que empregam a creatinina sérica. No entanto, dadas as reconhecidas limitações da creatinina, a NKF sugere como perspectiva futura que sejam validadas equações que incluam a cistatina C sérica.

A cistatina C tem se mostrado superior à creatinina como um marcador mais sensível e específico para avaliação da FG, particularmente em graus leves de perda de função renal, sendo útil em diversas situações clínicas, tais como doenças renais, diabetes melito e transplante renal, além de ser um marcador de risco de morte por doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. **N Engl J Med** 2006; 354:2473-83.
2. Levey AS, MD, Coresh J, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. **Ann Intern Med** 2003; 139:137-47.
3. Riella MC, Pecoits-Filho, R. Insuficiência renal crônica: fisiopatologia da uremia. In: Miguel Riella, editor. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos. Quarta edição. Rio de Janeiro: **Guanabara-Koogan** 2003. p. 661-90.
4. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. **Clin Chem** 1992; 38:1933-53.
5. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. **Kidney Int** 1985; 28:830-8.
6. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **Ann Intern Med** 1999; 130:461-70.
7. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and chronic kidney disease. **Ann Intern Med** 2004; 141:929-37.
8. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. **J Am Soc Nephrol** 2005; 16:763-73.
9. Newman DJ. Cystatin C. **Ann Clin Biochem** 2002; 39:89-104.
10. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). **Clin Chem** 1997; 43:1016-22.
11. Norlund L, Fex G, Lanke J, Von Schenck H, Nilson JE, Leksele H, et al. Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum beta 2microglobulin/cystatin C ratio. **Scand J Clin Lab Invest** 1997; 57:463-70.
12. Conti M, Zater M, Lallali K, Durrbach A, Moutereau S, Manivet P et al. Absence of circadian variations in urine cystatin C allows its use on urinary samples. **Clin Chem** 2005; 51:272-4
13. Newman DJ. Cystatin C: what more do we need to know? **Nephron Clin Pract** 2003; 93:122-3.
14. Tan GD, Lewis AV, James TJ, Msc, Altmann P, RP Taylor, Levy JC. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes. **Diabetes Care** 2002; 25:2004-9.
15. Sjöström P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. **Scand J Clin Lab Invest** 2005; 65:111-24.
16. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. **Scand J Clin Lab Invest** 2004; 64:25-30
17. Grubb A, Bjork J, Lindstrom V, Sterner G, Bondesson P, Nyman U. A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula. **Scand J Clin Lab Invest** 2005; 65:153-62.
18. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? **Pediatr Nephrol** 2003; 18:981-5.
19. Amaral FB, Vacaro MZ, Prates AB, Camargo JL, Silveiro SP: Valores de referência da cistatina C para avaliação da função renal em indivíduos normais: influência da idade e gênero. **8º Congresso Brasileiro de Clínica Médica**, 2005, Gramado, RS.
20. Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. **Ann Clin Biochem** 2000; 37:49-59.
21. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults. **Clin Chem Lab Med** 1998; 36:393-7.
22. Uhlmann EJ, Hock KG, Issitt C, Sneeringer MR, Cervelli DR, Gorman RT 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 creatinine. **Clin Chem** 2001; 47:2031-3.

23. Darmady EM, Offer J, Woodhouse MA. The parameters of ageing kidney. **J Pathol** 1973; 109:195-207.
24. Dunnill MS, Halley W. Some observations on the quantitative anatomy of the kidney. **J Pathol** 1973; 110:113-21.
25. Finney, Bates CJ, Price CP. Plasma cystatin C in a healthy elderly population. **Arch Gerontol Geriatr** 1999;29:75-94.
26. Wasén E, Isoaho R, Matilla K, Vahlberg T, Kivela SL, Irjala K. Estimation of glomerular filtration rate associated with diabetes in the elderly. **Diabetes Care** 2004; 27:2648-53.
27. Fricker M, Wiesli P, Crändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. **Kidney Int** 2003; 63:1944-7.
28. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults. **Clin Chem Lab Med** 1998; 36:393-7.
29. Coresh J, Astor BC, MsQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. Calibration and random variation of serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. **Am J Kidney Dis** 2002; 39: 920-9.
30. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, Zeeuw DD, Curhan GC, Jong PE. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. **Kidney Int** 2004; 65:1416-21.
31. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. **Kidney Int** 2004; 66:1115-22
32. Ylinen EA, Ala-Houhala M, Harmoinen APT. Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. **Pediatr Nephrol** 1999; 13:506-9.
33. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. **Nephrol Dial Transplant** 2006; 21:1855-62
34. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. **Kidney Int** 2002; 61:1453-61.
35. 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** 2003; 52:1258-64.
36. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. **J Am Soc Nephrol** 2005; 16:1404-12.
37. Visvardis G, Griveas I, Zilidou R, Papadopoulou D, Mitsopoulos E, Kyriklidou P et al. Glomerular filtration rate estimation in renal transplant patients based on serum cystatin C levels: comparison with other markers of glomerular filtration rate. **Transplantation Proceedings** 2004; 36:1757-9.
38. Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. **Nephrol Dial Transplant** 1999; 14:1991-6.
39. Leach TD, Kitiyakara C, Price CP, Stevens JM, Newman DJ. Prognostic significance of serum cystatin C concentrations in renal transplant recipients: 5-year follow-up. **Transplantation Proceedings** 2002; 34:1152-8.
40. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. 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** 2005; 51:321-7.
41. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. **Ann Intern Med** 2005; 142:497-506.
42. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. **N Engl J Med** 2005; 352:2049-60
43. Shlipak MG, Wassel Fyr CL, Chertow GM, Harris TB, Kritchevsky SB, Tylavsky FA et al. Cystatin C and mortality risk in the elderly: the health, aging, and body composition study. **J Am Soc Nephrol** 2006; 17:254-61.
44. Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M, Cizej TE. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy. **Clinical Chemistry** 2000; 46:193-7.
45. Bardi E, Bobok I, Olah AV, Olah E, Kappelmayer J, Kiss C. Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer. **Pediatr Nephrol** 2004; 19:1145-7.