

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL – UFRGS**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA**

**Cistatina C: um marcador para a avaliação da função renal**

Juliana Bergmann Quadrado

**Porto Alegre, dezembro de 2017.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL – UFRGS**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA**

**Cistatina C: um marcador para a avaliação da função renal**

Juliana Bergmann Quadrado

Profº Drº Osmar Luiz Magalhães de Oliveira

Orientador

**Porto Alegre, dezembro de 2017.**

Este artigo foi elaborado segundo as normas Revista Brasileira de Análises Clínicas apresentadas em anexo.

# **Cistatina C sérica: um marcador alternativo para avaliação da função renal**

## ***Serum Cystatin C: a biomarker for evaluation of renal function***

*Juliana Bergmann Quadrado<sup>1</sup>  
Osmar Luiz Magalhães de Oliveira<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Graduanda. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre – RS, Brasil.*

<sup>2</sup>*Professor. Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre – RS, Brasil.*

*Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre – RS, Brasil.*

Correspondência

**Osmar Luiz Magalhães de Oliveira**

*Departamento de Análises Clínicas*

*Faculdade de Farmácia*

*Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

*Campus Universitário, Saúde*

*90610-000 – Porto Alegre – RS, Brasil.*

## **Resumo**

A cistatina C é uma pequena proteína pertencente à família dos inibidores da cisteína protease e está presente nas células nucleadas. Estudos têm evidenciado que a sua síntese é constante e não se altera conforme as variações fisiológicas dos indivíduos. Visto isso, muitas pesquisas têm sido desenvolvidas para verificar se esta proteína seria um marcador plausível na avaliação da função renal, por que a dosagem sérica da creatinina, mais usada atualmente, apresenta certas limitações como variações conforme a massa muscular e baixa sensibilidade em ser detectada em casos de pequeno dano renal. A taxa de filtração glomerular é um importante parâmetro para se identificar a insuficiência renal, uma vez que a sua diminuição surge antes dos sinais ou sintomas clínicos da doença, e para tanto, é necessário um biomarcador que possibilite esta identificação. O presente artigo de revisão tem por objetivo expor recentes informações quanto à aplicação da cistatina C como marcador da função renal frente a diversas patologias.

## **Palavras-chave**

Cistatina C; Creatinina; Insuficiência renal

## **Abstract**

Cystatin C is a small protein belonging to the cysteine proteinase inhibitor family and is present in nucleated cells. Researches have shown that its synthesis is constant and does not change according to the physiological variations of the individuals. Considering this, many researches have been developed to verify if this protein would be a plausible biomarker in the evaluation of renal function, wherefore the serum creatinine dosage, currently used, has certain limitations such as variations according to muscle mass and low sensitivity to be detected in cases of small renal damage. The glomerular filtration rate is an important parameter to identify renal failure, because its decrease appears before the clinical signs or symptoms of the disease, and for that, a biomarker is necessary to allow this identification. This review article aims to present recent information on the application of cystatin C as a marker of renal function against various pathologies.

## **Keywords**

Cystatin C; Creatinine; Renal insufficiency

## INTRODUÇÃO

A Cistatina C é um inibidor da cisteína protease endógena, apresenta 13-kDa de peso molecular, sendo membro da família de proteínas que têm um importante papel no catabolismo intracelular de vários peptídeos e proteínas.<sup>(1,2,3)</sup> Acredita-se que seu papel seja o de inibir proteases secretadas ou “vazadas” dos lisossomos de células doentes ou rompidas, protegendo o tecido conjuntivo.<sup>(4)</sup> Estudos subsequentes demonstraram que a cistatina C é produzida num ritmo constante,<sup>(1)</sup> menos variável que a da creatinina, por todas as células nucleadas<sup>(3,4)</sup> e está presente nos líquidos biológicos. Ela é livremente filtrada pelos glomérulos<sup>(1)</sup> e que a sua concentração sérica independe da dieta, massa muscular, febre,<sup>(4)</sup> peso corporal, idade e sexo.<sup>(4,6)</sup> 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 horas. É estabelecido também que a cistatina C é metabolizada pelas células do túbulo proximal distal, e que na ausência de dano tubular renal, não há passagem de cistatina C da vasculatura renal diretamente no túbulo.<sup>(4)</sup>

## FUNÇÃO RENAL

A função renal é avaliada através da medida da taxa de filtração glomerular (TFG), sendo a prova laboratorial mais utilizada. Para tanto, o teste realizado com maior frequência no laboratório clínico é a dosagem da creatinina sérica.<sup>(4,7)</sup>

A creatinina sérica, por sofrer secreção tubular,<sup>(7)</sup> apresenta uma superestimativa da filtração glomerular (FG), especialmente em pacientes com função renal diminuída. É considerada pouco sensível, pois apenas detecta quedas na FG superiores a 50% e, além disso, não identifica alterações rápidas na função renal. 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<sup>(4)</sup> e que sofre muitas interferências analíticas. A ação de drogas como cefalosporinas, ácido ascórbico, cetonas promovem resultados falsamente elevados, enquanto a bilirrubina promove resultados falsamente negativos. Já drogas como a cimetidina e o trimetoprim diminuem a secreção tubular da creatinina, elevando

seus níveis séricos.<sup>(4)</sup> Além disso, os métodos enzimáticos sofrem interferência, *in vitro*, de N-acetilcisteína e dipirona.<sup>(5)</sup> Há também, interferentes relacionados ao indivíduo, como massa muscular<sup>(5,7)</sup> que é diretamente proporcional aos níveis séricos de creatinina. Quando analisada através da depuração endógena da creatinina (DCE), ainda existe o erro inerente à coleta de urina de 24 horas.<sup>(4)</sup>

Atualmente, equações matemáticas são aplicadas para se estimar a TFG utilizando a creatinina, a fim de minimizar o viés causado pela massa muscular que varia de acordo com idade, sexo e peso. As mais empregadas são a equação de Cockcroft-Gault do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e a do estudo CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). No entanto, a equação do MDRD subestima a FG em indivíduos sem perda significativa de função renal. Além disso, ela não foi validada em algumas nefropatias, como a nefropatia diabética, e não analisou adequadamente a influência da idade e etnia.<sup>(4,6)</sup>

Contudo, alguns marcadores exógenos têm sido descritos para determinar a função renal, tais como inulina, ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), o ácido etilenodiaminopentacético (DTPA), o iotalamato e o iohexol, estas substâncias não são utilizadas na rotina laboratorial devido ao elevado custo, complexidade e tempo de execução.<sup>(4,6,7)</sup>

Sob condições adequadas, concentrações plasmáticas de uma determinada substância como indicadora da função renal são completamente dependentes de sua depuração e refletem a filtração glomerular de forma acurada. Quando a quantidade de um indicador adicionado ao plasma (tanto endógeno, quanto exógeno) é constante e não há eliminação extrarrenal, secreção ou reabsorção tubular, a FG é igual à concentração plasmática inversa do indicador.<sup>(4)</sup>

O marcador ideal deve apresentar produção constante, sem ligação a proteínas, a manutenção do seu nível circulante não deve ser influenciada por outras doenças, deve ser filtrada livremente pelos glomérulos, não deve haver secreção ou reabsorção tubular e eliminação extra renal ou degradação.<sup>(4,6,7)</sup> Seguindo essas características de como um marcador ideal deve ser, em 1994 dois métodos de imunoturbidimetria foram desenvolvidos para avaliar a cistatina C e, após, um método nefelométrico foi descrito. Porém, 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.<sup>(4)</sup>

De acordo com recentes estudos, a cistatina C demonstrou associações muito mais fortes do que a creatinina com doenças cardiovasculares, hipertensão, risco de infecção, insuficiência cardíaca, e todas as causas mortalidade.<sup>(5)</sup>

## **DOENÇA RENAL**

A avaliação da função renal é de extrema importância para o auxílio e identificação diagnóstica de doenças que acometem os rins, sejam elas agudas ou crônicas.

Um estudo realizado em 60 recém-nascidos prematuros com Síndrome da Angústia Respiratória demonstrou que 40% desenvolveram insuficiência renal aguda (IRA), na qual os níveis séricos de cistatina C apresentaram-se superiores, enquanto os níveis de creatinina não apresentaram diferença quando comparados a amostra controle.<sup>(8)</sup>

Herget-Rosenthal *et al.*<sup>(4)</sup> avaliou 44 pacientes com 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 creatinina. Outra pesquisa realizada posteriormente em um grupo heterogêneo de pacientes de uma emergência (n=616), verificou que a cistatina C sérica apresentou alteração precoce em relação à creatinina sérica em pacientes com IRA, porém não apresentou diferença em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC).<sup>(9)</sup>

Um estudo de 2006, com 164 pacientes com DRC, encontrou maior acurácia diagnóstica da cistatina C em identificar pacientes com DRC leve a moderada (30-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) comparada com a creatinina sérica e Cockcroft-Gault através da análise da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), mas não encontrou diferença na acurácia diagnóstica entre a cistatina C e a equação do MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*).<sup>(4)</sup>

Delanaye *et al.*<sup>(10)</sup>, realizou um estudo coorte para estimar a TFG na população em geral, utilizando equações, previamente propostas por outros estudos, de creatinina e cistatina C, na qual pretendiam correlacionar com a DRC, na qual foi observado que o uso combinado de ambas equações tem uma melhor estimativa da TFG em idosos, e que a avaliação individual apresentou muitas discrepâncias nos resultados.

## **TRANSPLANTE RENAL**

Na população pediátrica, tem-se demonstrado vantagem da cistatina C sobre a creatinina sérica, particularmente na detecção de mudanças pequenas e precoces na TFG, uma vez que, nessa população, a massa muscular reduzida, principalmente em crianças com idade inferior a 4 anos, resulta em um valor muito baixo de creatinina sérica. A concentração sérica de cistatina C está elevada no primeiro dia de vida, evoluindo com uma rápida redução nas semanas seguintes. Por outro lado, a concentração de creatinina sérica aumenta com a idade, até o início da adolescência, em virtude do ganho de massa muscular que ocorre com o crescimento.<sup>(6)</sup>

Bokenkamp *et al.*<sup>(11)</sup>, realizou um mapeamento retrospectivo de 24 pacientes pediátricos, comparando cistatina C e creatina no diagnóstico de disfunção renal aguda do aloenxerto. No entanto, a cistatina C não foi superior a creatinina no diagnóstico da doença.

Há evidências relatadas de que o uso de alguns tipos de medicações, em pacientes transplantados renais, influencia tanto na produção de cistatina C quanto na TFG. Tais estudos constataram que a concentração de cistatina C sérica em crianças, após transplante renal, foi maior do que em crianças com outras doenças renais, porém a TFG foi semelhante.<sup>(6,12)</sup> Outro estudo realizado, demonstrou que o uso de glicocorticoides teve aumento significativo sobre as concentrações de cistatina C, em pacientes transplantados renais, e que o grupo (n=13) que recebeu elevadas doses de metilprednisolona apresentou ligeiro aumento quando comparado ao grupo que recebeu baixas doses de prednisolona (n=20), ocorrendo assim uma relação de dose-dependência embora tal aumento tenha sido transitório, uma vez que em

média, 8 dias após a suspensão da metilprednisolona, a concentração sérica de cistatina C havia retornado ao nível basal.<sup>(6,13)</sup>

Recentemente foi realizada uma meta-análise para identificar os níveis de cistatina C e creatinina para avaliar a TFG em transplantados renais. Os autores concluíram que a sensibilidade diagnóstica da cistatina C foi maior que a da creatinina, mas a especificidade da cistatina C foi mostrada menor. No entanto, eles ressaltaram que os diferentes métodos de detecção tem grande influência na heterogeneidade dos resultados.<sup>(12)</sup>

## **DIABETES MELLITUS**

Pessoas com diabetes muitas vezes sofrem de doenças vasculares, incluindo retinopatia, nefropatia, doença arterial coronariana, doença arterial periférica e acidente vascular cerebral, bem como mortalidade precoce. Comparando pessoas com diabetes e função renal preservada, aquelas com diabetes e função renal diminuída enfrentam ainda mais riscos de morbidade e mortalidade. Por este fato, a estimativa precisa da TFG e a identificação de doenças renais são importantes.<sup>(14)</sup>

Um estudo realizado com pacientes diabéticos sugeriu que o uso de cistatina C para estimar função do rim resultou em uma maior prevalência de perda na função renal do que a creatinina sérica, e que a menor TFG usando a cistatina foi observada em pacientes com complicações advindas da diabetes.<sup>(14)</sup>

Outro estudo analisado, na qual acompanhou por 4 anos, 30 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e TFG normal ou elevada ( $>120$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), realizaram as medidas das concentrações de cistatina C sérica, creatinina e filtração glomerular por iotalamato. Os autores deste estudo evidenciaram que a cistatina C permite a identificação precoce de pacientes antes de atingir a fase de insuficiência renal crônica e que este marcador deve ser estudado para se avaliar o declínio da função renal como um desfecho.<sup>(4)</sup>

## AIDS

A terapia antirretroviral combinada (cART) melhorou significativamente a longevidade e controle de indivíduos infectados pelo HIV durante a última década. No entanto, complicações relacionadas à idade, incluindo a doença renal crônica (DRC) tendem a ocorrer mais frequentemente e em uma idade mais precoce entre os pacientes infectados pelo HIV, em comparação com indivíduos não infectados. A função renal é anormal em até 30% dos pacientes infectados pelo HIV, enquanto que 10% sofrem de DRC que pode não ser sintomático até a doença ter atingido um estágio avançado.<sup>(15)</sup> Tanto a DRC quanto a infecção por HIV são caracterizados por níveis elevados de inflamação sistêmica. Contudo, se a inflamação é um determinante significativo na não filtração glomerular de cistatina C, isso pode explicar a associação deste marcador com os resultados clínicos da infecção por HIV.<sup>(16)</sup>

Um estudo americano comparou 304 adolescentes infectados por HIV, que participaram previamente da pesquisa *Reaching for Excellence in Adolescent Care and Health* (REACH), com um estudo observacional em adolescentes saudáveis de 13 cidades americanas. Os autores associaram fatores demográficos com preteinúria e cistatina C sérica em adolescentes infectados por HIV. Eles constataram que a proteinúria entre adolescentes infectados pelo HIV no REACH era aproximadamente duas vezes maior do que nos adolescentes saudáveis e que tanto a proteinúria como os níveis elevados de cistatina C sérica estão associados à contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>.<sup>(15)</sup>

Na infecção pelo HIV, as estatinas diminuíram a inflamação e a ativação de marcadores imunológicos em alguns estudos, com resultados variáveis dependendo do biomarcador estudado e da terapia antirretroviral (ART). Levando isso em consideração, um estudo foi desenvolvido para correlacionar o uso de rosuvastatina na ART com os níveis de cistatina C em pacientes HIV positivo. Foram randomizados 147 indivíduos em ART, com LDL < 130 mg/dL, para usar 10 mg diárias de rosuvastatina ou placebo, e analisaram durante 24 semanas a concentração de cistatina C com doenças vasculares, inflamação e ativação do sistema imune. Eles observaram os níveis plasmáticos de cistatina C diminuíram nos pacientes que usaram a rosuvastatina diariamente, e que houve retardo na diminuição da função renal. Os autores correlacionaram que

parte da inflamação pode explicar a relação entre a cistatina C, a função renal e risco cardiovascular.<sup>(16)</sup>

## **DOENÇA CARDIOVASCULAR**

A diminuição da função renal é fator de risco independente para doença cardiovascular, insuficiência cardíaca congestiva e mortalidade.<sup>(4,17)</sup> Um estudo observacional prospectivo de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, demonstrou que o nível pré-cirúrgico de cistatina C foi um forte indicador de insuficiência renal aguda do que a creatinina pré-cirúrgica ou eGFR<sub>Cr</sub> (taxa de filtração glomerular estimado a partir de creatinina). Porém, estudos anteriores não demonstraram clara vantagem no uso da cistatina C sérica na predição de insuficiência renal aguda após cirurgia cardíaca em adultos.<sup>(17)</sup>

Seguindo esta linha de pesquisa, um estudo de coorte prospectivo avaliou a cistatina C e a creatinina como indicadores de insuficiência renal aguda após cirurgia cardíaca, e os autores concluíram que a creatinina sérica detectou mais casos de IRA do que a cistatina C sérica. No entanto, os pacientes com IRA confirmada por ambos marcadores, apresentaram um risco significativamente maior de mortalidade/diálise quando comparado com aqueles que foram detectados somente com a creatinina.<sup>(17)</sup>

Recentemente, uma pesquisa foi desenvolvida com pacientes (n=1033) que realizaram cirurgia de ponte de safena, para estimar se as concentrações plasmáticas de cistatina C e creatinina são preditivas de disfunção renal no pós-operatório e de eventos adversos. Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com o nível de cistatina C antes da operação: (1) baixo (0,83 mg/L >), (2) médio (0,83-1,13 mg/L) e (3) alto (1,13 mg/L <). Os autores obtiveram como valor de corte para doença renal 1,04 mg/L de cistatina C sérica; observaram também que no grupo (2) e (3) houveram 4 e 5 óbitos, respectivamente, e que o último grupo apresentou mais casos de hipertensão, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral e doenças obstrutivas de artérias periféricas. O grupo (3) apresentou uma taxa de sobrevida de 86%, enquanto o (1) obteve 97%. No entanto, os autores enfatizaram que a diferença entre os níveis de cistatina C e creatinina não foram estatisticamente significativos, e sugeriram ainda que, a cistatina C poderia futuramente ser utilizada como um

marcador precoce de disfunções renais e outros eventos adversos advindos de cirurgia cardíaca.<sup>(18)</sup>

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A cistatina C tem se mostrado com grande valor na estimativa da TFG em diversas doenças, no entanto, os estudos realizados até então não demonstraram clara evidência de que este biomarcador pode substituir a creatinina que é bem estabelecida e conhecida, apesar de apresentar alguns vieses. Mais estudos são necessários para se compreender o real desempenho da cistatina C frente a diversas patologias, visto que muitas das pesquisas relatadas apresentaram resultados contraditórios.

## REFERÊNCIAS

1. Zhongheng Z, Baolong L, Xiaoyan S, Jin N. Cystatin C in Prediction of Acute Kidney Injury: A Systemic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(3):356-365.
2. Perleinflein TJ, Murphy RM. Expression, Purification, and Characterization of Human Cystatin C Monomers and Oligomers. *Protein Expr Purif.* 2016;117:35-43.
3. Jurczak P, Groves P, Szymanska A, Rodziewicz-Motowidlo S. Human cystatin C monomer, dimer, oligomer, and amyloid structures are related to health and disease. *FEBS Letters* 2016;590:4192-4201.
4. Prates AB, Amaral FB, Vacaro MZ, et al. Glomerular Filtration Evaluation Employing Serum Cystatin C Measurement. *J Bras Nefrol* 2007;29:48-55.
5. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on Cystatin C: Incorporation Into Clinical Practice. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(3):595-603.
6. Gabriel IC, Nishida SK, Kirsztajn GM. Serum cystatin C: a practical alternative for renal function evaluation? *J Bras Nefrol* 2011;33(2):261-267.
7. Kirsztajn GM. Avaliação de Função Renal. *J Bras Nefrol* 2009;31:14-20.
8. Abdelaal NA, Shalaby SA, Khashana AK, Abdelwahab AM. Serum Cystatin C as an Earlier Predictor of Acute Kidney Injury than Serum Creatinine in Preterm Neonates with Respiratory Distress Syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017;28(5):1003-1014.
9. Soto K, Coelho S, Rodrigues B, et al. Cystatin C as a Marker of Acute Kidney Injury in the Emergency Department. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1745–1754.
10. Delanaye et al. Creatinine-or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration in the general population: impact on the epidemiology of chronic kidney disease. *BMC Nephrology* 2013;14:57.
11. Slort PR, Ozden N, Pape L, Offner G, Tromp WF, Wilhelm AJ, Bokenkamp A. Comparing cystatin C and creatinine in the diagnosis of pediatric acute renal allograft dysfunction. *Pediatr Nephrol* 2012;27:843–849.
12. Yuan P, Binjie H, Min L, et al. A Meta-analysis on diagnostic value of serum cystatin C and creatinine for the evaluation of glomerular filtration

function in renal transplant patients. *African Health Sciences* 2014;14:1025-1035.

13. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber A. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001; 47:2055-9.

14. Tsai CW, Grams ME, Inker LA, Coresh J, Selvin E. Cystatin C– and Creatinine-Based Estimated Glomerular Filtration Rate, Vascular Disease, and Mortality in Persons With Diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2014;37:1002-1008.

15. Aaron KJ, Kempf MC, Christenson R, et al. Prevalence of Proteinuria and Elevated Serum Cystatin C among HIV-infected Adolescents in the Reaching for Excellence in Adolescent Care and Health (REACH) Study. *Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61(4):499–506.

16. Longenecker CT, Hileman CO, Funderburg NT, McComsey GA. Rosuvastatin Preserves Renal Function and Lowers Cystatin C in HIV-Infected Subjects on Antiretroviral Therapy: The SATURN-HIV Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2014;59(8):1148–1156.

17. Spahillari A, Parikh CR, Sint K, et al. Serum Cystatin C– Versus Creatinine-Based Definitions of Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(6): 922–929.

18. Lee SH, Youn Y-N, Choo HC, et al. Cystatin C as a predictive marker of renal dysfunction and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Heart* 2015;101:1562–1568.