



**FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA
COORDENAÇÃO DO CURSO DE MEDICINA**

**JOSE DALADYER MACEDO BELO GUERRA
SAAMEC RAMLE GOMES DE FREITAS
JOAQUIM SÁTIRO DE MENDONÇA NETO**

**ANÁLISE DE BIOMARCADORES EM LESÕES RENAIIS: DETERMINAÇÃO DA
CISTATINA C EM LESÕES INCIPIENTES E CRÔNICAS**

PARNAÍBA-PI

2020

JOSE DALADYER MACEDO BELO GUERRA
JOAQUIM SÁTIRO DE MENDONÇA NETO
SAAMEC RAMLE GOMES DE FREITAS

**ANÁLISE DE BIOMARCADORES EM LESÕES RENAIIS: DETERMINAÇÃO DA
CISTATINA C EM LESÕES INCIPIENTES E CRÔNICAS**

Projeto de pesquisa apresentado ao Curso de Medicina da FAHESP/IESVAP, na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso I como requisito parcial para obtenção do Grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: MSc. Luan Kelves Miranda de Souza



**FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA**

**JOSE DALADYER MACEDO BELO GUERRA
JOAQUIM SÁTIRO DE MENDONÇA NETO
SAAMEC RAMLE GOMES DE FREITAS**

**ANÁLISE DE BIOMARCADORES EM LESÕES RENAIIS: DETERMINAÇÃO DA
CISTATINA C EM LESÕES INCIPIENTES E CRÔNICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do título
de Bacharel em Medicina ao curso de Medicina
da Faculdade FAHESP/IESVAP.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

PRESIDENTE

MEMBRO

MEMBRO

MSc. Luan Kelves
Miranda de Souza

Dra. Joana Rita da
Silva Correia

Dra. Vanessa
Cristina de Castro

RESUMO

Introdução: O aparelho renal apresenta-se como um dos principais componentes homeostáticos do corpo humano, executando funções indispensáveis para o seu correto funcionamento. No entanto, diversas situações podem degenerar a função renal, afetando diretamente a Taxa de Filtração Glomerular (TFG). Dessa forma, determinados biomarcadores de lesões renais como, creatinina, ureia e albumina, são utilizados diariamente com o objetivo de diagnosticar injúrias a esse órgão alvo, mas algumas vezes de forma errônea, pois esses determinantes sofrem alterações com a dieta alimentar, idade e sexo de determinados pacientes. Por esse motivo, surgiu-se a necessidade desenvolvimento de um marcador mais eficaz, sensível e específico, a Cistatina C (Cys C), que apresenta maior depuração quando comparada com os demais utilizados atualmente. **Objetivo:** Analisar e comparar eficácia de biomarcadores endógenos frente a detecção precoce de lesões renais. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura sistemática. Foram utilizados como bases de dados a Scielo (Scientific Eletronic Library Online), a Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PUBMED) e a Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), contemplando os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DECS): “Teste de Função Renal”, “Cistatina C” e “Nefrologia”, sem limitações impostas através do uso de filtros. **Resultados:** A partir dos estudos realizados, pode-se observar que a Cistatina C (Cys C), quando comparada aos demais marcadores de lesões renais utilizados atualmente, apresentou maior eficácia na detecção precoce desse tipo de lesão, por apresentar ritmo de produção estável e contínuo por todas as células nucleadas, e não apresentar alterações por dietas, doenças inflamatórias, tipo de sexo ou quantidade de massa muscular do paciente, mantendo sempre constante seu nível sérico. Dessa forma, nota-se que a Cys C está intimamente ligada a TFG, e caso esta reduza sua taxa, resultará em um notável aumento nos níveis deste biomarcador renal. **Conclusão:** Diante desse determinado estudo nota-se que a partir do uso da Cistatina C como biomarcador, é possível realizar o diagnóstico precoce de lesões renais incipientes e crônicas com menor índice de erros, permitindo um diagnóstico rápido e preciso desta problemática.

Palavras-chave: Teste de Função Renal, Cistatina C, Nefrologia.

ABSTRACT

Introduction: The renal system presents itself as one of the main homeostatic components of the human body, performing essential functions for its proper functioning. However, several situations can degenerate renal function, directly affecting the Glomerular Filtration Rate (GFR). Thus, certain biomarkers of kidney lesions, such as creatinine, urea and albumin, are used daily to diagnose injuries to this target organ, but sometimes erroneously, because these determinants suffer alterations with the diet, age and sex of certain patients. For this reason, it was necessary to develop a more effective, sensitive and specific marker, Cystatin C (Cys C), which presents greater purification when compared to the others currently used. **Objective:** To analyze and compare the efficacy of endogenous biomarkers in the face of early detection of renal lesions. **Methods:** Articles were searched in the database Scielo (Scientific Electronic Library Online) and PubMed. The search included documents with the following Health Sciences Descriptors (DECS): “Renal Function Test”, “Cystatin C” and “Nephrology”, combined by the “AND” connector, without limitations imposed through the use of filters. **Results:** From the studies carried out, it can be observed that Cystatin C (Cys C), when compared to other markers of renal injuries currently used, was more effective in the early detection of this type of injury, for having a stable and continuous rate of production by all the nucleated cells, and not presenting changes by diets, inflammatory diseases, type of sex or amount of muscle mass of the patient, always keeping its serum level constant. Thus, it is noted that Cys C is closely linked to GFR, and if it is decreased it will result in a notable increase in the levels of the studied renal biomarker. **Conclusion:** The study of this theme becomes extremely important, since using Cystatin C as a biomarker, it is possible to perform the early diagnosis of incipient and chronic kidney injuries with a lower error rate, allowing a great possibility of solving this problem.

Keywords: Renal Function Test, Cystatin C, Nephrology.

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

Cys C - Cistatina C

DM – Diabetes Mellitus

DRC – Doença Renal Crônica

Elisa - imunoensaio absorvente ligado a enzima

EIA – Imunoensaio Enzimático

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

IRA – Insuficiência Renal Aguda

IRC - Insuficiência Renal Crônica

LILACS - Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde

NRE - Núcleo Regional de Educação

Petia - Imunoensaio turbidimétrico com partículas

PUBMED - Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos

SBN – Sociedade Brasileira de Nefrologia

Scielo – Scientific Electronic Library Online

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

UNIRIM - Unidade de Doenças Renais de Parnaíba Ltda

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

RESUMO	4
1. INTRODUÇÃO	8
1.1 Problema da Pesquisa:	10
1.2 Hipótese	10
1.3 Justificativa	10
1.4 Objetivos	11
1.4.1 Objetivo Geral:	11
1.4.2 Objetivos Específicos:	11
2. METODOLOGIA.....	12
2.1 Delineamento do estudo	12
2.7 Pesquisa Bibliográfica.....	12
3. RESULTADOS	14
4. DISCUSSÕES:	18
5. CONCLUSÃO.....	20
REFERÊNCIAS.....	23

1. INTRODUÇÃO

O aparelho renal, é o mais requerido sistema do organismo humano, visto que, é responsável por desempenhar indispensáveis funções fisiológicas de forma diária como, regulação do balanço hidroeletrolítico corpóreo, osmolaridades corporais, equilíbrios ácido-base, regulação de pressão arterial, remoção e excreção de substâncias endógenas (metabólicos) e exógenas, gliconeogênese e secreção de determinados hormônios (Renina, Eritropoietina, Di-hidroxivitamina D). Sendo então importantíssimo na filtração e purificação sanguínea, excretando substâncias que não sejam benéficas ao organismo, as quais em excesso podem causar comorbidades, afetando a composição química do plasma e desequilibrando seu pH. (SOEIRO; HELOU, 2015)

Pode-se citar, por exemplo, a Doença Renal Crônica (DRC) que é o resultado da destruição de tecidos e da perda gradativa de função renal. Esse tipo de lesão progride em quatro estágios que são: leve ou funcional (60 a 89 ml/min); moderada ou laboratorial (30 a 59 ml/min); grave ou clínica (15 a 29 ml/min); e terminal ou dialítica (menos de 15 ml/min). Após a perda de 75% dos néfrons de um determinado rim, esse órgão começa a reduzir sua taxa de filtração glomerular excessivamente, visto que não há regeneração de néfrons, levando a então conhecida Insuficiência Renal Crônica (IRC). A urina do portador de IRC, pode conter níveis elevados de proteínas, hemácias, leucócitos, sódio, além da diminuição da capacidade de reabsorção e do seu potencial em diluir a urina produzida. (ROMÃO JÚNIOR, 2004)

De acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia – SBN, o número estimado de pacientes que iniciaram o tratamento em 2016 foi de 39.714 indivíduos (SESSO; et al., 2017), já a quantidade definida em 2017 foi de 126.583 pessoas (THOME; et al., 2019), observando assim um grande aumento na quantidade de doentes renais crônicos. Assim é notório que a prevalência de DRC no Brasil é elevada, estimando-se que 11 a 22 milhões de pessoas apresentam algum grau de injúria renal, dentro de uma população de 200 milhões de habitantes, em que 70% do total são adultos. Diante disso, conclui-se que esta doença crônica é um problema de saúde pública de alto impacto, necessitando de formas efetivas para diagnóstico e prevenção precoce, visto que sua significância, a cerca de qualidade de vida do portador, mortalidade e tratamento muito dispendioso, vem aumentando progressivamente em todo o mundo. (SARMENTO; et al ., 2018.)

Diante desse cenário, deve-se ter em mente sempre as principais causas de disfunção renal, as quais são: Hipertensão Arterial Sistêmica - HAS, Diabetes Mellitus - DM e Glomerulonefrites, uso indiscriminado de anti-inflamatórios, Obesidade e Tabagismo, sendo essas comorbidades uma grande parcela das inúmeras causas de IRC. (RIBEIRO.; et al., 2008)

Outrossim, torna-se necessário a realização de análises que possam diagnosticar de forma mais precoce a lesão desse órgão. Nesse contexto, os marcadores geralmente solicitados são: ureia sanguínea e a creatinina sérica, que são consideradas sensíveis na detecção de injúria renal, sendo então sempre requeridas de forma conjunta. Assim, a detecção das lesões renais iniciais exigiu novos biomarcadores que sejam mais sensíveis e mais específicos para esse tipo de dano tecidual, os quais poderiam dar uma visão do local do dano subjacente de forma mais concreta, como é o caso da Cistatina C (Cys C), devido a sua capacidade de ser livremente filtrada pelo glomérulo, em virtude de seu baixo peso molecular e sua característica elétrica positiva. (OKAY, 2002)

Proteínas de baixo peso molecular, como a cistatina C, são reabsorvidas principalmente nos glomérulos e nas porções proximais dos túbulos renais, entretanto quando há um excesso, e por conseguinte um aumento na quantidade de concentrações de proteínas de baixo peso molecular reabsorvidas, ocorre uma sobrecarga dos néfrons e como principal consequência, lesão celular naquela porção glomerular ou proximal, e por fim disfunção do órgão, por não estar realizando suas ações fisiológicas normais, continuamente. Evidenciando assim, um aumento nos níveis desse biomarcador no sangue, ao passo que há uma diminuição nos níveis da Taxa de Filtração Glomerular (TGF), demonstrando que os níveis séricos de Cistatina C predizem o estágio e a progressão das doenças renais. (GABRIEL; NISHIDA; KIRSZTAJN., 2011)

Por fim, o tratamento dos pacientes com DRC requer o reconhecimento de aspectos distintos, porém relacionados, que englobam a doença de base, o estágio da doença, a velocidade da diminuição da TGF, identificação de complicações e comorbidades, particularmente as cardiovasculares. A hipertensão arterial sistêmica, as alterações metabólicas minerais (cálcio, fosforo), a acidose metabólica, as dislipidemias, as anemias (deficiência na produção de eritropoietina) e o diabetes mellitus são os principais causadores de DRC. No entanto, cada uma delas se

manifesta de sua determinada forma e por esse motivo devem ser tratadas sempre de maneira específica, pois corrigidas essas problemáticas torna-se mais fácil o tratamento de forma paliativa da Doença Renal Crônica, e dessa forma torna-se possível superar a estimativa de vida dessa população acometida com esse tipo de lesão celular.

1.1 Problema da Pesquisa:

De acordo com a percepção diante da literatura, e dando importância às análises já observadas do uso de marcador endógeno Cistatina C em pacientes com lesão renal, o presente estudo agrupará dados dos pacientes reunidos para a pesquisa com a finalidade de responder a problemática: A concentração sérica da Cistatina C é preditor para avaliação de lesão renal precoce? Além disso, é mais sensível e/ou específica que os biomarcadores atuais?

1.2 Hipótese

Analisar os níveis de Cistatina C em pacientes com nefropatia aguda e crônica e com isso realizar uma correlação com os níveis de ureia e creatinina. Dessa forma, poderá elencar a importância de cada uma e verificar as relações de especificidade, sensibilidade e precocidade a respeito de patologias renais. Contudo, esse estudo poderá colaborar com mais informações a respeito da Cys C, a qual necessita de mais pesquisas a respeito de sua importância para diagnósticos de fisiopatologias renais.

1.3 Justificativa

A função renal está ligada a uma diversidade de biomarcadores como, ureia, creatinina sérica e Cistatina C, sendo estes fundamentais no diagnóstico e acompanhamento da doença renal crônica.

Sabe-se que a Cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular, não glicada, que possui produção de forma estável e contínua por todas as células do nosso organismo. Além disso, a Cys C é filtrada livremente pelo glomérulo renal, reabsorvida

e catabolizada no túbulo proximal (ALVES, 2011). Outrossim, este marcador bioquímico possui características que facilitam a mensuração da filtração glomerular, tendo em vista sua pequena dimensão, baixo peso molecular e alto ponto isoelétrico. Com isso, a sua concentração sérica será intimamente ligada a capacidade de filtração glomerular. (NERI, 2010)

Sendo assim, é de suma importância esclarecer o tipo de marcadores ideal a ser utilizada para avaliar a taxa de filtração glomerular, a qual deve possuir características como, produção estável, nível circulante constante que não seja influenciado por outras doenças, que não apresente interferência tubular e seja livremente filtrada pelos glomérulos. (PRATES, 2007)

Decerto, diferente da dosagem de ureia e creatinina, a concentração sérica de Cys C independe do volume de massa muscular, sexo ou alimentação do paciente. Sua concentração torna-se estável após o primeiro ano de vida e sua produção mostra-se não ser afetada por processos inflamatórios ou estados febris os quais podem-se mostrar presentes durante a coleta sanguínea. (NERI, 2010)

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo Geral:

Analisar e comparar eficácia de biomarcadores endógenos frente a detecção precoce de lesões renais.

1.4.2 Objetivos Específicos:

- Avaliar os níveis séricos de Cistatina C em pacientes com e sem o diagnóstico de lesão renal.
- Realizar e correlacionar a avaliação da função renal, através da mensuração da Creatinina Sérica, Uréia e Cistatina C.
- Apontar relação dos níveis encontrados da Cistatina C com prognóstico do paciente.
- Verificar relação da concentração da Cistatina C com respectivas manifestações clínicas e laboratoriais.

2. METODOLOGIA

2.1 Delineamento do estudo

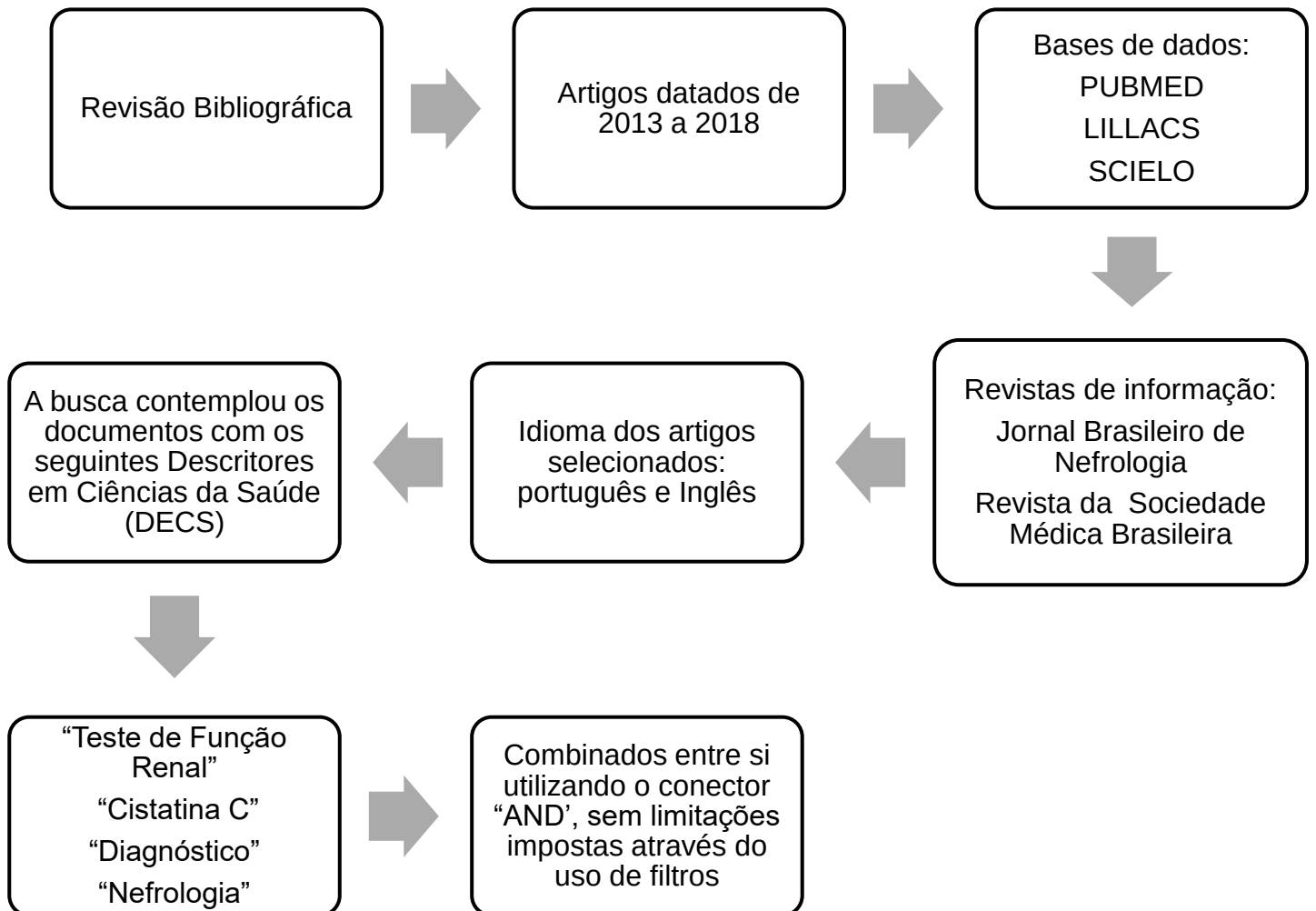
Trata-se de uma revisão de literatura integrativa de caráter quantitativo sobre estudos que envolvem a utilização da Cistatina C como marcador precoce de lesões renais, dado que possibilita identificar as melhores evidências e sintetizá-las, para fundamentar assim toda a pesquisa.

2.2 Pesquisa Bibliográfica

Buscou-se publicações sobre a temática no período de 2003 a 2018, nas bases de dados *Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PUBMED)*, *Scientific Eletronic Library Online (Scielo)*, *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)* nos idiomas português e inglês, usando as palavras chaves, Biomarcadores, Cystatine C (Cistatina C), Lesões Renais e Doenças Renais Crônicas.

A busca contemplou os documentos com os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DECS): “Teste de Função Renal”, “Cistatina C”, “Diagnóstico” e “Nefrologia”, combinados entre si utilizando o conector “AND”, sem limitações impostas através do uso de filtros. Além disso, para discussão da revisão, utilizou-se fontes de informação da Revista da Associação Médica Brasileira e Jornal Brasileiro de Nefrologia

2.3 Fluxograma



3 RESULTADOS

Comorbidades como a doença renal, que devido sua elevada prevalência, se tornou um problema de saúde pública global, atingindo mais de 750 milhões de pessoas em todo o mundo. Diante da quantidade de casos observados com essa doença, percebe-se que há necessidade de melhorias na forma efetiva de diagnóstico precoce e a prevenção, tendo em vista que 1,7 milhão de pessoas morrem anualmente por conta de Insuficiência Renal Aguda (IRA). (LIYANAGE; et al., 2015), (MEHTA; et al., 2015) De fato, é notório que falta reconhecimento da amplitude e consequentemente um plano de ação para doenças renais, como a IRA e a Doença Renal Crônica (DRC), pois estas, apresentam impactos multidimensionais, passando por esferas físicas, sociais e psicológicas do paciente. (BRASIL., 2014)

A definição de Doença Renal Crônica, é caracteriza pela lesão do parênquima renal e/ou redução funcional do sistema renal presente por um período igual ou superior a três meses. Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), tal definição é embasada em três critérios: um componente anatômico ou estrutural (marcadores de danos renais); componente funcional (baseado na Taxa de Filtração Glomerular) e componente temporal. Desse modo, o portador de Doença Renal Crônica apresenta taxa de filtração glomerular $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ou taxa de filtração glomerular $> 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ associada a pelo menos um marcado de dano renal há pelo menos 3 meses. (BASTOS; et al., 2010)

Tendo em vista a ausência de sintomatologia nos pacientes que se encontram na fase inicial da doença renal, o diagnóstico precoce e o encaminhamento imediato para o nefrologista são procedimentos essenciais no manejo desses pacientes, principalmente aqueles com fatores de risco. A intervenção com a implementação de medidas preventivas que possam retardar ou mesmo interromper a progressão para os últimos estágios é extremamente necessária para diminuir a morbidade e mortalidade de tal patologia. (BASTOS; KIRSZTAJN., 2011)

A avaliação da função glomerular é fundamental no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com lesão renal aguda, na determinação de desfecho renal e cardiovascular, no diagnóstico e monitoramento dos pacientes com doença renal crônica, na adequação das doses dos medicamentos de eliminação renal e é um componente importante no processo decisório sobre o início da terapia renal dialítica e até substitutiva por meio de transplante. (Bastos; et al., 2007)

Outrossim, para ser definida a função do órgão renal utilizamos o cálculo da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) que levará em consideração a capacidade de filtrar ou depurar substâncias, sejam elas exógenas ou endógenas como é o caso das proteínas que são livremente filtradas pelos rins, em um determinado período de tempo, tendo seu resultado expresso pelo volume de plasma totalmente depurado por uma unidade de tempo, normalmente na razão de 120ml de plasma em cada minuto. Atualmente, sabe-se que essa taxa em questão pode ser alterada a partir do momento em que ocorrem lesões renais, as quais promovem destruição dos néfrons presentes em ambos os rins (aproximadamente 1 milhão de néfrons em cada) (GLASSOCK; et al., 2017) e reduzem os níveis de TFG mesmo sem o paciente apresentar os sintomas. Desse modo, o paciente acometido poderá apresentar como forma de complicações, a hipertensão arterial, anemia, desnutrição, doença óssea, neuropatia, declínio funcional e do bem-estar. (Bastos; et al., 2007)

Contudo, é importante atentar que a TFG pode permanecer clinicamente estável, mesmo na vigência da diminuição do número de néfrons. Isto acontece devido ao seu aumento compensatório em cada néfron, decorrente do aumento da pressão de filtração ou hipertrofia glomerular. Um bom exemplo de hiperfiltração glomerular é observado no início da nefropatia diabética, quando a TFG pode aumentar em até 40% do normal. (Parving., 2001) Por esse motivo, na prática clínica, a avaliação da TFG é realizada empregando-se substâncias de produção endógena e que são eliminadas pelos rins como, a uréia, creatinina sérica, albumina e cistatina C (Cys C). A ureia constitui o principal metabólito nitrogenado derivado da degradação de proteínas pelo organismo, sendo que 90% deste analito é excretado pelos rins e o restante eliminado pelo trato gastrointestinal e pela pele. Embora a uréia ainda hoje seja utilizada amplamente na prática clínica, seja filtrada livremente pelo glomérulo e não seja reabsorvida nem secretada ativamente, é importante ressaltar a sua inadequabilidade como teste de função renal quando é avaliado de forma singular, pois 40% a 70% de seu volume retorna para o plasma pelo processo de difusão passiva tubular. Este metabólito não apresenta produção constantemente durante todo o dia, sua concentração sanguínea pode variar caso ocorra baixa ingestão proteica, sangramento gastrointestinal e o uso de alguns medicamentos (corticosteroides, diuréticos ou tetraciclina), ressalta-se ainda que a produção de uréia pode diminuir na vigência de condições tais como a insuficiência hepática, insuficiência cardíaca congestiva, infecções, traumas, depleção de sódio e

desnutrição, e apresenta reabsorção parcial após o processo de filtração subestimando o cálculo da sua depuração, não sendo fidedigno aos reais níveis de TFG. (Johnson., 2008); (Vidigal., 2009)

Por conseguinte, surgiu-se um novo metabólito endógeno chamado de creatinina, a qual apresenta capacidade de ser livremente filtrada pelo glomérulo e não ser reabsorvida nem metabolizada pelo rim, e que, assim como a uréia, espelha a condição renal em valores numéricos e permite que profissionais médicos estabeleçam os níveis de lesão renal com base nos níveis de creatinina e ureia séricas, utilizadas em larga escala até os dias atuais. Esse biomarcador é um produto residual da creatina e da fosfocreatina oriundas do metabolismo muscular e da ingestão de carne, desse modo sua produção é praticamente constante e diretamente proporcional à massa muscular do paciente, então espera-se, em geral, que a produção de creatinina seja maior nos homens do que nas mulheres e nos jovens comparados aos idosos, e por esse motivo poderá alterar-se caso o indivíduo apresente alguma condição que cause perda muscular. (Johnson., 2008) Aproximadamente 98% da creatina é mantida no músculo e 1,6% a 1,7% desta é convertida em creatinina por dia, que é rapidamente excretada pelo rim. (SBN; et al., 2013) Vale ainda salientar que a influência da raça no nível de creatinina é importante em alguns grupos étnicos e raças, como, por exemplo, o negro americano, que possui maior massa muscular do que o branco. Diante disso, essas características permitem entender a razão da faixa de normalidade tão ampla da creatinina sanguínea, 0,6 a 1,3mg/dL, reportada pela maioria dos laboratórios de análises clínicas. (Bastos; et al., 2007)

Aliado a isso, observa-se que a creatinina poderá apresentar níveis dentro da normalidade (1,3 mL/dL) em algumas circunstâncias, mesmo que estes pacientes já apresentem lesões renais, alterando-se apenas quando a TFG desse determinado paciente estiver com apenas 50% a 60% da sua capacidade total, (SBN; et al., 2013) como nos pacientes idosos femininos, por apresentarem menor massa muscular, pacientes com DRC, desnutrição e amputação de algum membro, por produzirem pouca creatinina diariamente, em pacientes que consomem muita ou pouca carne cozida, a qual converte partes de creatina em creatinina durante o cozimento. Com isso, apesar de a dosagem sérica de creatinina ser o método mais usado para avaliação da função renal atualmente, embora apresente limitações, interferindo em sua dosagem correta e baixa sensibilidade na detecção de graus menos avançados de perda de função renal, somente após a perda de aproximadamente 50% da função

renal é que a creatinina sérica começa a se elevar, não havendo proporcionalidade entre a perda da função desse órgão e seus níveis séricos. (DUSSE; et al., 2016)

Esse relativo descompasso da creatinina com o real estado funcional dos rins e sua baixa sensibilidade e especificidade se traduzem em diagnósticos e tratamentos tardios, os quais podem comprometer de forma irreversível a função renal de determinado paciente. (PINTO; et al., 2004)

Proteínas com peso molecular inferior a 60 kDa são filtradas livremente pelos glomérulos e reabsorvidas nos túbulos proximais. A proteína total excretada na urina varia de 20 mg a 150 mg/dia, da qual metade corresponde à albumina e o restante quase totalmente à proteína de Tamm-Horsfall, (DUSSE; et al., 2016) um constituinte da urina humana, capaz de transportar íons, interagir com vários componentes do sistema imunológico e defender o organismo humano contra infecções do trato urinário, em especial as causadas por *Escherichia coli*. Além disso, atua na prevenção da formação de cálculos renais, reduzindo a agregação de cristais de cálcio. (BOTELHO; et al., 2016) Com isso, condições que aumentem a quantidade de proteínas no filtrado glomerular ou diminuam a reabsorção tubular levam à proteinúria, caracterizada pela perda de albumina e proteínas de tamanho semelhante, podendo ser avaliada por meio de amostras de urina de 24 horas, como por exemplo a albuminúria de 24 horas, ou em amostra isolada normalizada pela creatinina urinária. (DUSSE; et al., 2016)

Desse modo, a albuminúria é definida como a presença de 30 mg a 300 mg de albumina em amostra de urina de 24 horas, ou 30 mg a 300 mg de albumina por g de creatinina em amostra de urina isolada, ou ainda uma taxa de excreção de 20 mg a 200 mg de albumina por minuto. A sua determinação tem sido utilizada para acompanhamento de pacientes com diabetes mellitus, hipertensão e pré-eclampsia, uma vez que a intervenção clínica precoce pode preservar a capacidade de filtração glomerular, no entanto algumas situações podem ainda alterar sua concentração mesmo que não tenha relevância clínica, como na presença de processo infeccioso urinário, febre, insuficiência cardíaca, obesidade mórbida, hiperglicemia, gestação e atividade física intensa, tendo então vieses em sua determinação e não sendo totalmente específica para lesões renais. (DUSSE; et al., 2016)

Tendo em vista a necessidade de um biomarcador com uma maior especificidade, e que possua uma sensibilidade capaz de notar pequenas alterações renais e até alterações patológicas precoces, notou-se a necessidade de buscar mais informações

de uma já conhecida proteína, a Cistatina C (Cys C). (FERNANDO; POLKINGHORNE., 2020)

4 DISCUSSÕES:

Sabe-se que a Cys C foi descrita pela primeira vez em 1961, porém nomeada oficialmente apenas em 1984. (FERNANDO; POLKINGHORNE., 2020) Então, essa proteína catiônica não glicosada, cujo potencial isoelétrico é 9,3 com uma massa molecular de 13.359 Da, integrante da superfamília das cistatinas, a qual é composta por 12 proteínas, (GABRIEL; NISHIDA; KIRSZTAJN., 2011) em que a cistatina C é a mais importante, pois age como inibidor endógeno de protease de cisteína. Essa proteína tem como papel, a proteção, pois realiza a inibição de catepsinas (B, H, L e S) que estão envolvidas no metabolismo intracelular das proteínas, no catabolismo do colágeno e na degradação da matriz celular. Além disso, é atribuído também um papel defensivo da cistatina c nas infecções virais e bacterianas. (RAMIREZ; et al., 2019)

Essa proteína é composta por 120 aminoácidos organizados em uma cadeia polipeptídica simples, codificada pelo gene CST3 que é encontrada em praticamente todas as células nucleadas e líquidos biológicos humanos. (GABRIEL; NISHIDA; KIRSZTAJN., 2011) Em crianças saudáveis a concentração da cistatina C se estabiliza no segundo ano de vida e o seu valor de referência se torna igual aos valores visto em adultos, tornando-se assim uma proteína de constância, e que não se altera com a idade. (FERNANDO; POLKINGHORNE., 2020)

A Cistatina C é livremente filtrada pelos glomérulos, uma vez que possui baixo peso molecular em combinação com a sua carga elétrica positiva. Segundo estudos iniciais, a sua concentração sérica independe de idade, sexo, dieta, massa muscular e peso corpóreo. (FERNANDO; POLKINGHORNE., 2020) Por sua concentração sanguínea depender quase inteiramente da Taxa de Filtração Glomerular e não possuir alterações mediante inflamação ou doenças malignas, por enquadrar-se como uma proteína com uma meia vida mais curta e por apresentar menor volume de distribuição, a cistatina C torna-se um marcador de função glomerular precoce, com maior sensibilidade para detectar reduções leves da TGF na Doença Renal Crônica, que poderia passar despercebidas quando usado outros tipos de marcadores de lesão renal. (SBN., 2013)

Certamente, um nível elevado da Cys C corresponde a uma diminuição da TFG o que leva a uma disfunção renal, uma vez que a cistatina c é produzida em praticamente toda a parte do corpo, em uma taxa de produção constante e, eliminada pela filtração glomerular, onde é reabsorvida e degradada no rim. (RAMIREZ; et al., 2019) A sua concentração deve permanecer em estado de equilíbrio no sangue, desde que os rins funcionem adequadamente sem nenhum problema fisiológico ou anatopatológico. (DOMÍNGUEZ; LAJARÍN., 2016)

Uma das patologias que mais acomete a TFG é a insuficiência renal, na qual é subdividida em insuficiência renal aguda (IRA) e insuficiência renal crônica (IRC). Logo, a IRA é uma patologia em que acomete a redução repentina da TFG com o aumento na concentração de produtos nitrogenados no sangue (azoemia) e na incapacidade de manter a homeostase hidroeletrólítica, que pode ser acompanhada de oligúria. (GAÍNZA., 2012) Sem dúvidas, o reconhecimento da IRA nos estágios iniciais é essencial para retardar a evolução da doença e impedir que se torne crônica. Certamente, impedindo que o paciente seja submetido a terapia de substituição renal.

Atualmente, o diagnóstico inicial de insuficiência renal geralmente é realizado pelo aumento quando se avalia a creatinina sérica e outros marcadores endógenos. Já o manejo da DRC pode ser feito através da depuração de substâncias como a ureia e a creatinina. A depuração da creatinina em 24 horas tem sido restrita a situações em que o valor da creatinina sérica é influenciado por fatores que estão relacionados a genética do paciente, como peso, massa muscular, estado nutricional e doenças crônicas. Logo, a ausência de um marcador de filtração glomerular endógeno preciso, exato e que seja avaliado de uma forma não invasiva se tornou um fator limitante para a avaliação da função renal. (RAMIREZ; et al., 2019)

Por conseguinte, nota-se que a cistatina C possui uma especificidade precoce maior que a creatinina, uma vez que com uma leve diminuição da TFG na ordem de 70 a 90mL/min este componente começa a aumentar seus níveis excretados, porém, a creatinina não se elava nessa faixa de filtração glomerular, por se tratar de uma “faixa cega” dessa proteína. Aliado a isso, também foi notado um aumento precoce da cistatina c em pacientes com insuficiência renal aguda e em pacientes internados na unidade de tratamento intensivo (UTI) após transplantes hepáticos, cirurgia cardíaca, quimioterapia com cisplatina, angiografia cardíaca e na progressão da nefropatia diabética. (SBN., 2013).

A Cistatina C é um teste rápido, não invasivo, automatizado que possui inúmeras características que a tornam útil na clínica médica. Apesar de possuir ainda um custo elevado, é inegável o seu benéfico para diagnosticar pacientes que possuem fatores de risco para desenvolver insuficiência renal, mas que apresentam valores normais de creatinina e de outros biomarcadores utilizados atualmente na prática médica. (RAMIREZ; et al., 2019)

5 CONCLUSÃO

Diante do exposto, observa-se que a creatinina, assim como outros biomarcadores de lesão renal, apresenta limitações, uma vez que sofre influência da idade, sexo, etnia, associa-se mais à massa muscular do que à própria TFG, podendo sofrer variações consideráveis antes de sua coleta e análise. Logo, a cistatina C terá uma maior especificidade comparada com a creatinina, ureia, albumina e outros marcadores de lesão renal existentes atualmente, (CRUZADO; et al., 2015) viabilizando assim, uma detecção mais sensível e mais incipiente das lesões renais tanto agudas como crônicas, mesmo que essas possam ser mínimas e imperceptíveis no quadro clínico de determinado paciente, mas que a longo prazo, poderá evitar que este indivíduo necessite fazer uso de diversos fármacos ou até mesmo de terapias de substituições renais, por ter iniciado o tratamento dessa problemática de forma precoce.

6. APÊNDICES

Trabalhos a respeito da eficácia da Cistatina C, promovidos pelos discentes, aprovados anteriormente em congressos internacionais:





REFERÊNCIAS

SOEIRO, E.M.D.; HELOU, C.M.B. Aspectos clínicos, fisiopatológicos e genéticos das tubulopatias hereditárias na infância. **J. Bras. Nefrol.** São Paulo, v. 37, n. 3, p. 385-398, setembro de 2015.

ROMÃO JÚNIOR, J. E. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. **Braz. J. Nephrol.**, v. XXVI, nº 3, 2004.

SESSO, R.C.; et al. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2016. **J. Bras. Nefrol.** São Paulo, v. 39, n. 3, p. 261-266, setembro de 2017.

THOME, F.S.; et al. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2017. **J. Bras. Nefrol.** São Paulo, v. 41, n. 2, p. 208-214, junho de 2019

SARMENTO, L.R.; et al. Prevalência das causas primárias de doença renal crônica terminal (DRCT) validadas clinicamente em uma capital do Nordeste brasileiro. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, v. 40, n. 2, p. 130-135, junho de 2018.

RIBEIRO, R.C.HM.; et al. Caracterização e etiologia da insuficiência renal crônica em unidade de nefrologia do interior do Estado de São Paulo. **Acta paul. enferm.**, São Paulo, v. 21, n. spe, p. 207-211, 2008.

OKAY, T.S. Cistatina C: um novo marcador de função renal em crianças. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 48, n. 2, p. 112-113, June 2002.

GABRIEL, I.C.; NISHIDA, S. K.; KIRSZTAJN, G. M. Cistatina C sérica: uma alternativa prática para avaliação da função renal? **Braz. J. Nephrol**, v. 33, n. 2, p. 261-267, 2011.

ALVES, Maria. et al. Biomarcadores na nefrologia: Biomarcadores de Função Renal na DRC. São Paulo: Hugo Abensur, 2011.

PRATES, Aline Bodanese et al. Avaliação da filtração glomerular através da medida da cistatina C sérica. **Braz. J. Nephrol**. São Paulo. Vol. 29, n. 1, p. 48-55, 2007.

NERI, Letícia Aparecida Lopes et al. Determinação de cistatina C como marcador de função renal. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 6, p. 443-453, Dec. 2010.

LOZADA, Gizele; NUNES, Karina da Silva; Metodologia Científica. Porto Alegre: SAGAH, 2018.

BARROS, Aidil Jesus da Silveira; LEHFELD, Neide Aparecida de Souza; Fundamentos de Metodologia Científica. 3 Edição. São Paulo: Pearson, 2014.

EATON, Douglas; POOLER, John. **Fisiología renal de Vander**. Artmed Editora, 2015.

BERNE, Robert M.; LEVY, Matthew N.; KOEPPEN, Bruce M. **Berne & levy physiology**. Elsevier Brasil, 2008.

LIYANAGE, Thaminda et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. **The Lancet**, v. 385, n. 9981, p. 1975-1982, 2015.

MEHTA, Ravindra L. et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. **The Lancet**, v. 385, n. 9987, p. 2616-2643, 2015.

BRASIL. Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica-DRC no Sistema Único de Saúde, 2014.

SAMUEL, Susan M. et al. Association between First Nations ethnicity and progression to kidney failure by presence and severity of albuminuria. **Cmaj**, v. 186, n. 2, p. E86-E94, 2014.

VAN DEN BEUKEL, Tessa O. et al. Differences in progression to ESRD between black and white patients receiving predialysis care in a universal health care system. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 8, n. 9, p. 1540-1547, 2013.

MACIEL, Raysa Oliveira et al. Nefropatia diabética–incidência e fatores de risco associados/Diabetic nephropathy-incidence and associated risk factors. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 4, p. 3808-3823, 2019.

CREWS, Deidra C.; BELLO, Aminu K.; SAADI, Gamal. Editorial do Dia Mundial do Rim 2019–impacto, acesso e disparidades na doença renal. **J Bras Nefrol.**, v. 41, n. 1, p. 1-09, 2019.

BASTOS, Marcus Gomes; BREGMAN, Rachel; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 2, p. 248-253, 2010.

BASTOS, Marcus Gomes; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 33, n. 1, p. 93-108, 2011.

BASTOS MG, BASTOS RMR, PAULA RB. Avaliação da função renal. Em Barros E, Gonçalves LF (Eds). Nefrologia no consultório. Artmed, Porto Alegre, pp 49-67, 2007.

GLASSOCK, Richard; DENIC, Aleksandar; RULE, Andrew D.. Quando os rins envelhecem: um ensaio em nefro-geriatria. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo , v. 39, n. 1, p. 59-64, Mar. 2017.

Parving HH. Diabetic nephropathy: Prevention and treatment. *KidneyInt*; 60:2041-2055, 2001.

Johnson AM. Aminoácidos e proteínas. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Fundamentos de Química Clínica. Rio de Janeiro: Elsevier;. p. 295-325, 2008.

Vidigal PG. Investigação laboratorial do paciente com disfunção renal. In: Erichsen E, Viana LG, Faria RMD, Santos SME. Medicina Laboratorial para o Clínico. Belo Horizonte: Coopmed; p. 439-468, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA et al. e-book Biomarcadores na Nefrologia. 2013.

DUSSE, L. M. et al. Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 2016.

OLIVEIRA, Rodrigo Bueno de; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni; ALCÂNTARA, Flavio FP. Doença renal e calibração da dosagem de creatinina no Brasil: onde estamos?. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 37, n. 4, p. 431-432, 2015.

Pinto PA, Silva, FJ, Munch, ECSM, Chaoubah A, Bastos RV, Andrade LCF, et al. Inadequabilidade da creatinina sérica na identificação precoce da disfunção renal. *J Bras Nefrol.* 2004;26:196-201.

BOTELHO, Thais Emanuelle Faria et al . Uromodulina: um novo biomarcador de função renal fetal?. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo , v. 38, n. 4, p. 427-434, Dec. 2016.

FERNANDO, Sanduni; POLKINGHORNE, Kevan R. Cistatina C: não é apenas um marcador da função renal. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 42, n. 1, p. 6-7, 2020.

RAMIREZ LOPEZ, LAURA et al . Cistatina C vs. marcadores convencionales de función renal: una actualización. **Salud, Barranquilla**, Barranquilla , v. 35, n. 1, p. 110-132, Apr. 2019 .

DOMÍNGUEZ GÓMEZ, Álvaro; LAJARÍN CUESTA, Marta. Valoración de la función renal en la práctica clínica. 2016.

GAÍNZA, Francisco Javier De Los Ríos. Insuficiencia renal aguda. **Nefrología**, v. 7, n. 1, p. 0, 2012.

CRUZADO, Leonor Bardallo et al. Valores de cistatina C sérica en recién nacidos pretérmino en nuestro medio. Relación con valores de creatinina sérica y patologías de la prematuridad. **nefrologia**, v. 35, n. 3, p. 296-303, 2015.

FERNÁNDEZ GARCÍA, María et al. Cistatina C en la evaluación de la función renal. **Rev. lab. clín**, p. 50-52, 2011.

CEPEDA PIORNO, Francisco Javier. Cistatina-C como marcador de función renal y riesgo vascular en población general. 2013.

ONOIPIUK, Anna; TOKARZEWICZ, Anna; GORODKIEWICZ, Ewa. Cistatina C: um biomarcador da função renal. In: **Avanços na química clínica** . Elsevier. p. 57-69. 2015.

HEMATOLÓGICO, Laboratorio Clínico. Inmunoensayo turbidimétrico para la detección de cistatina C. **Med. lab**, v. 2014, n. 11-12, p. 575-578, 2014.

PAPADOPOULOU-MARKETOU, Nektraria et al. NGAL e cistatina C: dois possíveis marcadores precoces de nefropatia diabética em pacientes jovens com diabetes mellitus tipo 1: seguimento de um ano. **Hormones** , v. 14, n. 2, p. 232-240, 2015.