

RANDOX

REAGENTES



AVALIAÇÃO ANTECIPADA DO RISCO DE COMPROMETIMENTO RENAL
USANDO A CISTATINA C COMO BIOMARCADOR

Avaliação antecipada do risco de comprometimento renal usando a Cistatina C como biomarcador

I. CONHECIMENTO

A doença renal é uma crise global de saúde, que tem aumentado os custos da saúde, as taxas de mortalidade e morbidade. A prevalência global da doença renal crônica (DRC) alta; dados de 2016 mostram que, 1 em cada 10 pessoas, equivalente a 10% da população mundial, foram identificados com a DRC. As maiores prevalências relatadas foram na Europa, Oriente Médio, Ásia Oriental e América Latina, estimada em 12% e a mais baixa no Sul Asiático, estimada em 7% (1).

A avaliação precoce do risco da função renal é vital. Em 1990, a DRC foi classificada como a 27ª causa de morte no estudo Global Burden of Disease (2), subindo para 18ª (3) em 2010, 13ª em 2013 (2) e 12ª em 2015. Entre 2005 e 2015, a taxa global de mortalidade por DRC aumentou em 31,7%, respondendo por 1,1 milhão de mortes em todo o mundo em 2015 (4).

O total de anos vividos com incapacidade (AVI) pela DRC, aumentou significativamente entre 2005 e 2015, em comparação com doenças cardiovasculares (DCV) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Neste período, a AVI pela DRC subiu 18,4%, enquanto no DCP e na DPOC, caíram 10,2% e 3%, respectivamente(4).

O ônus da DRC pode ser atribuído à obesidade e diabetes. Globalmente, a prevalência de doença renal diabética aumentou 39,5% entre 2005 e 2015, coincidindo com o aumento da prevalência de DRC (4).

A prevalência, mortalidade e morbidade da DRC podem ser evitadas e a progressão interrompida ou retardada, com o diagnóstico e tratamento precoce (3).

2. CLASSIFICAÇÃO DE DRC

A classificação moderna da função renal é baseada na Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGe), que classifica a DRC em cinco estágios (5).

Em 2004, o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados do Reino Unido (NICE) atualizou a classificação da DRC para incluir a relação albumina: creatinina (ACR), que indica o nível de proteinúria, auxiliando na estratificação de risco dos pacientes, já que testes baseados somente na TFGe podem produzir resultados de TFGe baixos falsos em pacientes com função renal quase normais (6).

A TFGe é classificada entre G1-G5 dependendo do nível da função renal restante e a ACR é classificada entre A1-A3, dependendo do nível de proteinúria presente (ver figura 1) (5).

Figura 1: Classificação da DRC utilizando a TFGe e ACR (5).

GFR and ACR categories and risk of adverse outcomes		ACR categories (mg/mmol), description and range		
		<3 Normal to mildly increased A1	3-30 Moderately increased A2	>30 Severely increased A3
GFR categories (ml/min/1.73m ²), description and range	≥90 Normal and high	G1	No CKD in the absence of markers of kidney damage	
	60-89 Mild reduction related to normal range for a young adult	G2		
	45-59 Mild-moderate reduction	G3a ¹		
	30-44 Moderate-severe reduction	G3b		
	15-29 Severe reduction	G4		
	<15 Kidney failure	G5		

Increasing risk →

↑ Increasing risk

Figura 1 a esquerda indica que o estágio mais grave da DRC é baseado nos baixos níveis da função renal remanescente (maior categoria de TFGe) combinados com maiores quantidades de proteína presentes na urina (categoria ACR mais alta). Por exemplo, um paciente com um TFGe de 14ml/min/1,73 m² e um ACR de 35 ml/mmol tem DRC G5A3, mostra que o estágio da DRC em que se encontra é a insuficiência renal, e com um nível de proteinúria severamente aumentado (5) (6).

¹Considere o uso TFGe de Cistatina C para pessoas com DRC estágio G3aA1

Abreviações: ACR, relação albumina:creatinina, DRC, doença renal crônica, TFGe, taxa de filtração glomerular estimada.

Adaptado com permissão do artigo Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2013) KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International (Suppl. 3):1-150.

3. INADEQUAÇÕES DOS BIOMARCADORES TRADICIONAIS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

O teste de triagem mais comumente usado para a avaliação do comprometimento renal é a dosagem de creatinina. Ao testar a DRC utilizando a creatinina, alguns fatores devem ser levados em consideração, incluindo: idade, sexo, etnia e massa muscular. Assim, homens e mulheres negros apresentarão níveis mais elevados de creatinina em comparação a homens e mulheres brancos, respectivamente (7).

A creatinina sérica não é um teste de rastreio adequado para a insuficiência renal em idosos (65 ou mais anos de idade) devido à diminuição da massa muscular. Assim, pacientes podem ter o risco de serem diagnosticados erroneamente e, portanto, pacientes com insuficiência renal grave podem não estar recebendo cuidados adequados (8).

Uma revisão dos biomarcadores da DRC (2011) descobriu que a proteinúria é o marcador mais sensível da progressão da DRC, especialmente quando utilizado com a TFGe. No entanto, um biomarcador mais precoce e mais sensível é necessário (9).

A principal desvantagem do uso de creatinina para avaliar o comprometimento renal é que até 50% da função renal pode ser perdida antes que níveis significativos de creatinina se tornem detectáveis, uma vez que esta é insensível a pequenas alterações na TFGe. Consequentemente, o tratamento não é fornecido no momento apropriado, o que pode ser fatal. Deste modo, um biomarcador mais precoce e mais sensível para a função renal é vital (10).

4. CISTATINA C E SUAS APLICAÇÕES AO DOENÇA RENAL CRÔNICA

A. SIGNIFICADO CLÍNICO

A cistatina C é um pequeno inibidor da cisteína proteinase (13 kDa), produzido por todas as células nucleadas a uma taxa constante. A Cistatina C percorre através da corrente sanguínea até os rins, onde é filtrada livremente pela membrana glomerular, reabsorvida e totalmente catabolizada pelo tubo renal proximal. Consequentemente, a Cistatina C é o biomarcador ideal da função da TFG (11).

B. APLICAÇÃO PARA DRC

1. Avaliação clínica de cistatina C e creatinina sérica em pacientes com doença renal crônica: uma meta-análise (2013) (12)

O estudo de meta-análise pesquisou inúmeros sites, incluindo bancos de dados como o China National Knowledge Infrastructure, PubMed®, Google Scholar e Cochrane Library para identificar ensaios clínicos randomizados que determinam o valor diagnóstico de Cistatina C e Creatinina, para estimar a TFG em pacientes com doença renal crônica. Dezesete estudos preencheram os critérios de inclusão, totalizando 2521 pacientes com DRC. O estudo de meta-análise descobriu que a Cistatina C era mais específica que a creatinina na estimativa da TFG

2. Cistatina C sérica como marcador da função renal na detecção de lesão renal aguda precoce (2013) (13)

Este estudo avaliou 200 indivíduos saudáveis e 130 indivíduos com lesão renal aguda (LRA). O estudo examinou a creatinina sérica e os níveis séricos de cistatina C nos pacientes com LRA para estabelecer a relevância da creatinina e da cistatina C nos estágios iniciais da LRA. O estudo constatou que 56,2% dos indivíduos com LRA têm níveis normais de creatinina, no entanto, os níveis de cistatina C estavam elevados, o que é referido como o "intervalo cego da creatinina". Portanto, os níveis de cistatina C aumentam muito antes de os níveis de creatinina começarem a subir. Assim, a Cistatina C é um marcador mais sensível para LRA em comparação com Creatinina. Além disso, a Cistatina C não tem uma área cega.

3. Doença renal crônica em adultos: avaliação e acompanhamento (2015) (14)

A NICE atualizou sua avaliação da DRC em adultos: diretrizes de avaliação e acompanhamento, recomendam o teste da Cistatina C devido à sua maior especificidade para desfechos significativos da doença do que aqueles baseados na creatinina. Assim, medições da TFGe da Cistatina C tenderá a reduzir significativamente o número de pacientes que são diagnosticados erroneamente como portadores de doença renal, reduzindo assim a carga global da DRC. O NICE também recomenda o uso de TFGe da Cistatina C quando um paciente tem uma TFGe de 45 - 53 ml/min/1,73 m², mantido por um mínimo de 90 dias e sem proteinúria ou outro marcador de doença renal.

4. A Cistatina C é indispensável para a Avaliação de Doença Renal (2017) (15)

Uma pesquisa sistemática da literatura encontrou 3.500 investigações sobre a Cistatina C como um marcador da TFG. Estas investigações concluíram que a Cistatina C deve ser uma parte integral do espectro de análise para a avaliação ótima da DRC, pois a Cistatina C não é dependente da composição corporal, ao contrário da Creatinina, na qual a massa muscular é um forte influenciador. Os estudos concluíram que a TFGe da Cistatina C foi significativamente superior à TFGe da Creatinina. No entanto, usando ambas, a melhoras das estimativas de GFR.

C. DESAFIOS DE IMPLEMENTAÇÃO

É provável que as equipes de cuidados primários não tenham certeza de quando solicitar o teste Cistatina C, pois esse teste é uma nova recomendação. Como tal, o teste de Cistatina C pode também não estar disponível em todos os territórios. O impacto financeiro também causa preocupação no uso da Cistatina C como um teste adicional, pois alguns laboratórios podem necessitar investir em treinamento (14). No entanto, as implicações clínicas da Cistatina C têm se tornando amplamente disponíveis e podem ser extremamente valiosas para os clínicos como:

- » O teste da Cistatina C geralmente só é necessário uma vez visto que não é afetado pela raça, sexo, idade ou massa muscular (15).
- » Ao contrário da Creatinina, a Cistatina C não possui uma "área cega", permitindo o diagnóstico precoce da DRC (13).
- » A Cistatina C é um teste superior à creatinina, pois alterações agudas na função renal não são imediatamente aparentes durante o teste com a creatinina (16).
- » Em pacientes transplantados renais, foi relatado que a Cistatina C é mais sensível para detectar reduções na TFG e atrasar a função do transplante em comparação com a Creatinina, permitindo a oportunidade de intervenções oportunas (16).
- » Alguns grupos de pacientes serão beneficiados com a detecção precoce da função renal, incluindo pacientes com doença renal leve a moderada, cirrose hepática, transplantes renais, lesões medulares, diabéticos e idosos (17).

Quando o risco de doença renal é identificado usando quantificações de cistatina C, mudanças no estilo de vida podem ser aplicadas como a primeira linha de resposta para evitar o declínio da função renal (18).

5. MÉTODOS UTILIZADOS PARA QUANTIFICAR A CISTATINA C

Anteriormente, o único método disponível para quantificar os níveis de Cistatina C era por ELISA. Hoje, métodos automatizados estão disponíveis, oferecendo benefícios para o laboratório.

EFICIÊNCIA

Em um laboratório, o uso do ELISA para testes clínicos é considerável o gasto com o tempo e o consumo de pessoal, e uma interação manual. Alterando deste método para um método automatizado é consideravelmente mais eficiente e rápido. A importância de garantir a qualidade nas práticas do teste e a confiança nos resultados dos pacientes, é uma consideração importante para a execução de testes bioquímicos automatizados em relação às técnicas de ELISA manuais. O risco de erros e contaminação nas amostras, comprometendo assim os resultados dos pacientes, é bastante reduzido usando métodos automatizados, ao contrário dos métodos manuais.

EXPANSÃO

Os métodos automatizados de bioquímica permitem que os laboratórios expandam seu painel de teste com facilidade, permitindo a inclusão da Cistatina C como teste de rotina, devido à redução do trabalho manual. Ensaios bioquímicos automatizados aumentam as faixas de testes, permitindo perfis detalhados de testes de pacientes, sem as restrições manuais colocadas pela execução de técnicas de ELISA.

Atualmente, a Randox é um dos únicos fabricantes de diagnósticos que oferecem um teste de bioquímica automatizado para medição de Cistatina C.

6. ENSAIO DE CISTATINA C AUTOMATIZADA DA RANDOX

Cistatina C da Randox é um ensaio imunoturbidimétrico em látex aprimorado que oferece vários recursos:

- » Um produto de nicho da Randox, o que significa que somos um dos poucos fabricantes a fornecer o teste Cistatina C em um formato para automação em bioquímica
- » Ensaio automatizado que elimina o inconveniente e o consumo de tempo associados ao teste ELISA tradicional
- » As aplicações estão disponíveis para uma ampla gama de analisadores, garantindo facilidade de programação e confiança nos resultados
- » Em formato líquido pronto para o uso, facilidade para o uso e conveniência
- » Método imunoturbidimétrico com látex aprimorado, que oferece alto desempenho
- » Ampla faixa de medição para quantificação de resultados clinicamente importantes
- » Controles e calibradores disponíveis, oferecendo um pacote de testes completo
- » Interferência limitada da Bilirrubina, Hemoglobina, Intralipid® e Triglicerídeos
- » A cistatina C não possui uma "área cega", como a creatinina. Isto se deve à sensibilidade da Cistatina C a pequenas alterações na TFG, permitindo a detecção precoce da insuficiência renal
- » O coeficiente de correlação de $r=1.00$, quando comparado com métodos padrão

O teste automatizado Imunoturbidimétrico com Látex aprimorado de Cistatina C da Randox oferece um método otimizado para avaliar a função renal combinada com um formato conveniente para uso clínico de rotina, permitindo que os médicos avaliem com precisão os pacientes em risco.

7. CONCLUSÕES

A DRC tornou-se um problema global para a saúde. Nos países de renda média, o ônus da DRC está criando um enorme problema financeiro. Em 112 países, houve mais de 1 milhão de mortes anuais, já que esses indivíduos não podiam pagar pelo tratamento (3).

A avaliação de risco precoce da DRC é vital, não apenas devido às implicações para a saúde, mas também devido à carga financeira do tratamento para os pacientes, suas famílias e aos sistemas de saúde devido aos custos médicos diretos e perda de trabalho e salários (3).

Dadas as limitações da avaliação tradicional do risco de DRC, é evidente que um método melhorado para avaliar esse risco, combinado com um formato conveniente para o uso clínico de rotina, permitirá que os médicos avaliem com precisão mais pacientes.

O teste da Cistatina C ainda não é um teste realizado rotineiramente na maioria dos laboratórios em todo o mundo e, portanto, não está disponível para muitos médicos solicitarem. Embora as implicações clínicas deste teste se tornem amplamente disponíveis, podem ser extremamente benéficas, permitindo a detecção precoce de insuficiência renal.

O teste automatizado de Imunoturbidimétrico com Látex aprimorado de Cistatina C da Randox oferece um método melhorado para avaliar o risco de DRC, combinado com um formato conveniente para uso clínico de rotina, para a avaliação precoce de pacientes em risco. Atualmente, a Randox é um dos únicos fabricantes de diagnósticos que oferecem um teste de bioquímica automatizado para medição de Cistatina C em todo o mundo.

RANDOX
REAGENTS

