

Ano VII, v.1 2026 | **submissão: 05/06/2026** | **aceito: 08/06/2026** | **publicação: 11/06/2026**

A utilização da cistatina C como ferramenta complementar no diagnóstico da nefropatia diabética

The use of cystatin C as a complementary tool in the diagnosis of diabetic nephropathy

El uso de la cistinina C como herramienta complementaria en el diagnóstico de la nefropatía diabética

Flávia Alexandre Rodrigues – Centro Universitário IESB

Dr. Paulo Henrique Rosa Martins – Centro Universitário IESB

RESUMO

A nefropatia diabética (ND) permanece como a principal causa de falência renal crônica global, o que demanda métodos diagnósticos que superem as limitações da creatinina sérica. O objetivo deste estudo foi investigar o papel da Cistatina C (CysC) no diagnóstico precoce da ND por meio de uma revisão integrativa da literatura. Foram selecionados 15 artigos científicos da BVS publicados entre 2021 e 2026. Os resultados indicam que a Cistatina C possui sensibilidade (86%) e especificidade (89%) superiores às da creatinina, especialmente na detecção da queda da filtração glomerular em estágios iniciais, a chamada "fase cega". Adicionalmente, a Cistatina C urinária demonstrou ser um biomarcador eficaz de lesão tubular em pacientes normoalbuminúricos, enquanto a razão triglicérideos/Cistatina C mostrou-se útil no diagnóstico diferencial histopatológico. Conclui-se que a incorporação da Cistatina C à rotina laboratorial permite uma intervenção clínica mais ágil e precisa, reduzindo a progressão para a doença renal terminal.

Palavras-chave: Cistatina C. Diabetes Mellitus. Nefropatía Diabética. Biomarcadores. Filtração Glomerular.

ABSTRACT:

Diabetic nephropathy (DN) remains the leading cause of chronic kidney failure globally, requiring diagnostic methods that overcome the limitations of serum creatinine. The objective of this study was to investigate the role of Cystatin C (CysC) in the early diagnosis of DN through an integrative literature review. Fifteen scientific articles from the BVS database published between 2021 and 2026 were selected. The results indicate that Cystatin C has superior sensitivity (86%) and specificity (89%) compared to creatinine, especially for detecting declines in glomerular filtration in the early stages, the so-called "blind phase". Additionally, urinary Cystatin C proved to be an effective biomarker of tubular injury in normoalbuminuric patients, while the triglyceride/Cystatin C ratio was useful in histopathological differential diagnosis. It is concluded that incorporating Cystatin C into laboratory routines enables more agile and precise clinical intervention, thereby reducing progression to end-stage renal disease.

Keywords: Cystatin C. Diabetes Mellitus. Diabetic Nephropathy. Biomarkers. Glomerular Filtration Rate.

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) hoje representa um dos maiores gargalos para a saúde pública, tanto em âmbito global quanto em âmbito nacional. Esse cenário é agravado pelo envelhecimento da população, pelo avanço da obesidade e pelas mudanças nos hábitos de vida. O impacto econômico da doença é profundo, gerando custos elevados com internações recorrentes e

Ano VII, v.1 2026 | **submissão: 05/06/2026** | **aceito: 08/06/2026** | **publicação: 11/06/2026**

tratamento de complicações crônicas. No longo prazo, a hiperglicemia persistente causa danos graves à microvascularização do paciente. Essas complicações dividem-se em macrovasculares (como o infarto agudo do miocárdio) e microvasculares, que comprometem diretamente a qualidade de vida e elevam os índices de mortalidade (HE *et al.*, 2024; VISINESCU *et al.*, 2024).

No grupo das complicações microvasculares, a Doença Renal Diabética (DRD) — ainda muito reconhecida na clínica como Nefropatia Diabética (ND) — é uma das condições mais graves. A exposição prolongada ao excesso de glicose e lipídeos no sangue ativa vias inflamatórias e gera estresse oxidativo, culminando no espessamento da membrana basal do glomérulo e na esclerose nodular. Devido a essa progressão, a nefropatia diabética consolidou-se como a principal causa de insuficiência renal terminal no mundo, levando o paciente à necessidade de diálise. A perda da função renal ocorre de forma silenciosa e contínua, o que significa que o paciente perde néfrons funcionais muito antes de manifestar qualquer sintoma visível (VUČIĆ LOVREŃIĆ; BOŽIČEVIĆ; SMIRČIĆ DUVNJAK, 2023).

Por ser uma doença de evolução lenta e assintomática, o diagnóstico precoce é crucial para planejar uma intervenção terapêutica capaz de frear a progressão para a falência renal. Atualmente, a rotina dos laboratórios para monitorar a função renal desses pacientes baseia-se na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e na detecção de albuminúria. No entanto, identificar a lesão no início continua sendo um desafio clínico-prático, pois esses marcadores tradicionais demoram a se alterar, mostrando variações apenas quando o dano tecidual renal já está avançado (AKPINAR; ASLAN; FENKÇI, 2021).

Essa barreira ao diagnóstico precoce decorre das limitações biológicas bem conhecidas da creatinina sérica. Por ser um resíduo do metabolismo muscular, a creatinina sofre interferências diretas da massa magra do paciente, além de fatores como a idade, o sexo e a dieta. Na prática biomédica, isso gera a chamada "fase cega ou oculta da creatinina", um intervalo crítico em que o paciente pode perder até metade da capacidade de filtração renal sem que o exame registre qualquer alteração no sangue. Da mesma forma, a microalbuminúria isolada apresenta grande variação no mesmo paciente e falha em detectar casos de doença renal diabética não-albuminúrica (DELANAYE *et al.*, 2025; CHEN *et al.*, 2025).

Para contornar essas falhas laboratoriais, a Cistatina C (CysC) tem sido descrita na literatura científica como um biomarcador endógeno promissor e mais sensível. Trata-se de uma proteína de baixo peso molecular produzida em ritmo constante por todas as células nucleadas do organismo. Ela é livremente filtrada pelo glomérulo e totalmente reabsorvida e degradada nos

Ano VII, v.1 2026 | **submissão: 05/06/2026** | **aceito: 08/06/2026** | **publicação: 11/06/2026**

túbulos proximais, sem sofrer secreção tubular. A grande vantagem da Cistatina C sobre a creatinina é que seus níveis plasmáticos não dependem da massa muscular nem da alimentação. Sendo assim, investigar sua aplicação na nefropatia diabética justifica-se pela necessidade real de uma ferramenta laboratorial que elimine a "fase cega" e permita proteger o rim do paciente a tempo (LIAO; ZHU; XUE, 2022; WANG *et al.*, 2022).

Diante desse cenário, o objetivo deste trabalho é analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura recente, a utilidade clínica e a acurácia diagnóstica da Cistatina C como biomarcador laboratorial no diagnóstico precoce da nefropatia diabética. Especificamente, o estudo propõe-se a comparar o seu desempenho com o da creatinina, avaliar o papel da cistatina C urinária na detecção de lesões tubulares e discutir sua correlação com parâmetros metabólicos no diabetes mellitus.

2 MARCO TEÓRICO

O diabetes mellitus (DM) é um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos cuja característica comum é a hiperglicemia crônica. Essa condição resulta de defeitos na secreção de insulina, na sua ação tecidual ou em ambos os mecanismos. Clinicamente, a classificação principal divide a patologia em Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) e Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). O DM1 caracteriza-se pela destruição autoimune mediada por células T das células beta-pancreáticas, levando à deficiência absoluta de insulina e à necessidade de insulino-terapia exógena. Por outro lado, o DM2, que representa cerca de 90% dos casos globais, é desencadeado por uma perda progressiva da secreção insulínica, sobreposta a um quadro basal de resistência periférica à insulina, fortemente associado à obesidade e ao sedentarismo (GKIOURTZIS *et al.*, 2025; VISINESCU *et al.*, 2024).

No longo prazo, a persistência de níveis elevados de glicose circulante ativa vias bioquímicas nocivas que culminam em complicações crônicas graves. Essas complicações são classificadas anatomicamente em macrovasculares e microvasculares. Os danos macrovasculares envolvem a aceleração do processo aterosclerótico, elevando significativamente o risco de infarto agudo do miocárdio e de acidentes vasculares cerebrais. Já as alterações microvasculares afetam diretamente os capilares de tecidos específicos, manifestando-se na forma de retinopatia diabética, neuropatia periférica e, de maneira crítica para o prognóstico do paciente, a nefropatia diabética (CHEN *et al.*, 2026; HE *et al.*, 2024).

A Nefropatia Diabética (ND) tem sido referida na literatura clínica recente sob o termo guarda-

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 05/06/2026 | aceito: 08/06/2026 | publicação: 11/06/2026

chuva Doença Renal Diabética (DRD), uma nomenclatura adotada pelas diretrizes internacionais para englobar tanto as apresentações clássicas albuminúricas quanto as formas não-albuminúricas de disfunção renal associadas ao diabetes. Epidemiologicamente, a DRD consolidou-se como a principal causa de doença renal em estágio terminal (DRET) no mundo, afetando entre 30% e 40% dos pacientes diabéticos e sobrecarregando os sistemas de saúde com terapias de substituição renal, como a hemodiálise (VUČIĆ LOVRENČIĆ; BOŽIČEVIĆ; SMIRČIĆ DUVNJAK, 2023).

A fisiopatologia da DRD é multifatorial e envolve uma intrincada cascata de lesões celulares. O gatilho primário é a hiperglicemia crônica, que induz a formação de Produtos de Glicação Avançada (AGEs) e ativa a via da proteína quinase C (PKC). Esses eventos geram um estado inflamatório crônico e estresse oxidativo exacerbado, com produção maciça de espécies reativas de oxigênio (ERO) que danificam diretamente os podócitos e as células endoteliais do glomérulo (DEJENIE *et al.*, 2023). Ademais, ocorrem alterações hemodinâmicas glomerulares marcantes, mediadas pelo Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). A vasoconstrição da arteríola eferente gera hipertensão intraglomerular e hiperfiltração na fase inicial da doença. Com o tempo, essa sobrecarga mecânica e metabólica promove o espessamento da membrana basal glomerular, a expansão do mesângio e o desenvolvimento de esclerose nodular (lesão de Kimmelstiel-Wilson), cursando com declínio severo da taxa de filtração glomerular (ZHAO *et al.*, 2022).

Na prática biomédica, um biomarcador laboratorial é definido como um indicador que pode ser medido e avaliado objetivamente, refletindo processos biológicos normais, caminhos patogênicos ou respostas a intervenções terapêuticas. Para a avaliação da função renal, o monitoramento rotineiro baseia-se historicamente na determinação da creatinina sérica, no cálculo da Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) por meio de equações e na dosagem de albuminúria/microalbuminúria (HASSAN *et al.*, 2021; VUČIĆ LOVRENČIĆ; BOŽIČEVIĆ; SMIRČIĆ DUVNJAK, 2023).

Contudo, os métodos convencionais apresentam limitações analíticas e biológicas severas que comprometem o diagnóstico precoce. A creatinina sérica é um subproduto metabólico da fosfocreatina muscular; logo, seus níveis são fortemente influenciados pela massa magra, idade, sexo, etnia e hábitos alimentares do paciente. Devido à reserva funcional dos rins, a creatinina só se eleva no sangue quando o paciente já perdeu cerca de 50% dos néfrons funcionais, o que cria um intervalo crítico de omissão diagnóstica, conhecido na literatura como "fase cega da creatinina". As equações baseadas puramente na creatinina, como a CKD-EPI, herdaram essas

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 05/06/2026 | aceito: 08/06/2026 | publicação: 11/06/2026

oscilações e falham em subpopulações com variações de peso e de estado glicêmico (AKPINAR; ASLAN; FENKÇI, 2021; DELANAYE *et al.*, 2025). Da mesma forma, embora a albuminúria seja o padrão para detectar lesões na barreira de filtração, sua eliminação urinária apresenta alta variabilidade biológica intraindividual (influenciada por exercícios e infecções) e é incapaz de prever a DRD em sua variante não-albuminúrica, na qual o declínio da filtração precede a perda de proteína (CHEN *et al.*, 2025).

Para superar os gargalos diagnósticos da creatinina, a Cistatina C (CysC) desponta como um marcador alternativo robusto. Biologicamente, a CysC é uma proteína não-glicada de baixo peso molecular (cerca de 13 kDa) pertencente à superfamília dos inibidores da protease de cisteína. Ela é produzida em ritmo constante por todas as células nucleadas do organismo humano, e sua taxa de síntese é considerada estável, sem variações significativas relacionadas à massa muscular, gênero, idade ou dieta (VISINESCU *et al.*, 2024).

O metabolismo da Cistatina C confere a ela características ideais de marcador de filtração. Devido ao seu tamanho reduzido e à carga elétrica líquida, ela é filtrada livremente pela membrana basal glomerular. Ao atingir o lúmen renal, a CysC é quase completamente reabsorvida e metabolizada pelas células epiteliais dos túbulos contorcidos proximais. Como resultado, ela não sofre secreção tubular nem retorna à circulação sanguínea intacta. Assim, a sua concentração plasmática depende estritamente da eficácia da filtração realizada pelos glomérulos. No ambiente laboratorial, a dosagem da Cistatina C sérica é realizada por métodos automatizados de alta reprodutibilidade, como a imunoturbidimetria (PETIA) e a imunonefelometria (PENIA) intensificadas por partículas de látex, cujos valores de referência situam-se entre 0,5 e 1,0 mg/L e apresentam correlação inversamente proporcional à capacidade de filtração (AKPINAR; ASLAN; FENKÇI, 2021; LIAO; ZHU; XUE, 2022).

A relação entre a concentração sérica de Cistatina C e a taxa de filtração glomerular é estreita e matematicamente precisa. Estudos comparativos demonstram que a CysC se eleva de forma linear e precoce assim que ocorre a menor redução da filtração glomerular, mostrando-se muito mais sensível do que a creatinina para detectar lesões renais incipientes. Enquanto a creatinina mascara o início do dano, a Cistatina C elimina a "fase cega", acusando o estresse renal em estágios subclínicos (DELANAYE *et al.*, 2025; LIAO; ZHU; XUE, 2022).

Essa sensibilidade superior amplia o uso da CysC em diferentes populações clínicas nas quais a creatinina é notoriamente imprecisa. Na população jovem e pediátrica portadora de Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1), a Cistatina C demonstra ser um marcador precoce muito mais eficaz, pois o clearance da creatinina sofre distorções marcantes decorrentes do crescimento físico e

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 05/06/2026 | aceito: 08/06/2026 | publicação: 11/06/2026

do desenvolvimento da massa muscular característicos dessas faixas etárias (GKIOURTZIS *et al.*, 2025; STANKUTE *et al.*, 2022). Adicionalmente, em populações adultas e idosas com diabetes, o emprego da Cistatina C demonstra forte associação com a estratificação de risco para morbidades múltiplas relacionadas ao diabetes e para desfechos clínicos adversos de longo prazo (CHEN *et al.*, 2025; WANG *et al.*, 2022).

As evidências científicas acumuladas validam a incorporação da Cistatina C no manejo laboratorial do Diabetes Mellitus. Metanálises de grande porte comprovam que a TFGe calculada a partir da Cistatina C apresenta maior acurácia diagnóstica e preditiva para desfechos cardiovasculares e mortalidade em pacientes diabéticos quando comparada às equações baseadas apenas na creatinina (HE *et al.*, 2024; LIAO; ZHU; XUE, 2022). Além disso, análises de imagem por ultrassonografia com contraste (CEUS) confirmam que os níveis séricos de Cistatina C guardam estreita correlação com as alterações reais de perfusão microvascular nos rins de pacientes com nefropatia, validando sua capacidade de refletir o dano tecidual parenquimatoso em tempo real (ZHAO *et al.*, 2022).

Um dos principais trunfos da CysC na nefropatia diabética é a capacidade de identificar o comprometimento renal bem antes do aparecimento da microalbuminúria. Em pacientes normoalbuminúricos, a elevação da CysC sérica e, de forma inovadora, os níveis aumentados de Cistatina C urinária funcionam como marcadores precoces de disfunção tubular proximal e de estresse glomerular antes que ocorra a perda proteica detectável (HASSAN *et al.*, 2021). No campo do diagnóstico diferencial, estudos clínicos baseados em biópsias renais demonstraram que índices combinados, como a razão triglicérides/Cistatina C (TG/CysC), possuem valor preditivo significativo para discriminar a verdadeira Doença Renal Diabética de outras nefropatias não diabéticas (NDKD), refinando a conduta médica diagnóstica (WEI *et al.*, 2022). Apesar das evidentes vantagens — que incluem a eliminação das interferências musculares, a alta sensibilidade precoce e o diagnóstico preciso das formas não-albuminúricas —, a literatura também aponta limitações. O custo financeiro de realizar os ensaios automatizados para CysC ainda supera o do método clássico para creatinina, o que restringe sua aplicação em larga escala no SUS (LIAO; ZHU; XUE, 2022). Outrossim, o perfil lipídico do paciente (como quadros de dislipidemia severa) e as disfunções tireoidianas podem, em menor escala, atuar como fatores de confusão analítica na interpretação isolada do biomarcador (DEJENIE *et al.*, 2023; STANKUTE *et al.*, 2022). Contudo, o balanço de evidências demonstra que as vantagens clínicas superam as limitações, consolidando a Cistatina C como uma ferramenta complementar indispensável no ambiente laboratorial moderno.

3. MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, um método de pesquisa que permite a busca, a avaliação crítica e a síntese das evidências disponíveis sobre um tema delimitado, com o intuito de construir uma análise abrangente e atualizada do panorama científico (DIAS, 2024). A busca bibliográfica foi realizada na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), abrangendo as bases de dados indexadas como MEDLINE, LILACS e SciELO, utilizando os descritores em saúde (DeCS/MeSH) combinados por meio dos operadores booleanos: "Cystatin C" AND "Diabetic Nephropathies" AND "Biomarkers" AND "Glomerular Filtration Rate".

Os critérios de inclusão definidos foram: artigos de pesquisa originais, revisões sistemáticas e meta-análises publicados entre 2021 e 2026; estudos que abordassem diretamente o papel diagnóstico ou prognóstico da Cistatina C na doença renal em pacientes com Diabetes Tipo 1 ou Tipo 2; textos completos disponíveis em inglês, português ou espanhol. Foram excluídos relatos de caso, editoriais, cartas ao editor e estudos duplicados. A estratégia de busca resultou em 15 artigos de alta relevância que compuseram o corpus final, cujos dados extraídos foram catalogados em matrizes conceituais com base em parâmetros analíticos de sensibilidade, especificidade e correlações estatísticas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 15 artigos que abordavam o uso da Cistatina C no diagnóstico da DRD. Os dados mais relevantes dos artigos foram apresentados na Tabela 1 e utilizados na elaboração da discussão deste artigo.

Tabela 1 – Artigos selecionados nas bases de dados da BVS

Título do Artigo/Ano	Autores	Objetivo do artigo	Conclusão do artigo
Cystatin C and Renal Biomarkers in Diabetic Retinopathy Progression/2026	Xiaosi Chen, Weichen Yuan, Xinyuan Zhang	Avaliar o papel preditivo da Cistatina C sérica e de outros biomarcadores renais no risco de progressão e de desenvolvimento da retinopatia diabética.	A Cistatina C e a diferença de eGFR baseada nela demonstraram ser biomarcadores eficazes para a identificação precoce do agravamento microvascular da retina.
Cystatin C and Renal Biomarkers in Diabetic Retinopathy Progression	Nikolaos Gkiourtzis, Anastasia	Revisar a literatura científica sobre o uso da Cistatina C como indicador	A Cistatina C complementa a avaliação clássica de albuminúria,

Título do Artigo/Ano	Autores	Objetivo do artigo	Conclusão do artigo
(Review)/2025	Stoimeni, et al.	precoce de disfunção renal associada à retinopatia e à nefropatia no diabetes tipo 1.	apresentando sensibilidade superior para detectar lesão microvascular inicial em jovens com diabetes tipo 1.
Difference between cystatin C- and creatinine-based estimated glomerular filtration rate and risk of diabetes-related multimorbidity among adults with diabetes/2025	Fei Chen, Yang Zhang, Wuxiang Xie, et al.	Investigar a associação entre a discrepância nas equações de eGFR (cistatina C vs. creatinina) e o risco de desenvolvimento de multimorbidades associadas ao diabetes.	Uma eGFR substancialmente menor, quando calculada pela cistatina C do que pela creatinina, indica um risco elevado de complicações cardiovasculares e renais combinadas.
Diabetic status and the performances of creatinine- and cystatin C-based eGFR equations/2024	Pierre Delanaye, Jonas Björk, Hans Pottel, et al.	Analisar o impacto do diagnóstico de diabetes no desempenho e na acurácia das fórmulas de estimativa da taxa de filtração glomerular baseadas na creatinina e na cistatina C.	O status diabético afeta o desempenho de certas equações, e a combinação de ambos os marcadores (creatinina + cistatina C) oferece a estimativa mais robusta e precisa do eGFR.
CYSTATIN C—A Monitoring Perspective of Chronic Kidney Disease in Patients with Diabetes/2024	Alexandra-Mihaela Visinescu, Emilia Rusu, et al.	Fornecer uma perspectiva atualizada sobre o monitoramento clínico da doença renal crônica em pacientes diabéticos por meio da cistatina C.	A Cistatina C destaca-se como uma ferramenta de triagem superior para identificar a perda precoce da função renal antes que as alterações na creatinina fiquem visíveis.
Diabetes mellitus: association of cystatin C- versus creatinine-based estimated glomerular filtration rate with mortality and cardiovascular events/2024	Daijun He, Bixia Gao, Luxia Zhang, et al.	Comparar o valor preditivo da eGFR medida por Cistatina C em relação à medida por Creatinina para eventos de mortalidade geral e desfechos cardiovasculares em diabéticos.	A taxa de filtração baseada na Cistatina C apresenta uma associação muito mais forte e linear com o risco de mortalidade e de complicações cardíacas do que a creatinina.
Diagnostic challenges of diabetic kidney disease/2023	Marijana Vučić Lovrenčić, Sandra Božičević, etc.	Discutir as limitações dos biomarcadores tradicionais e os novos desafios laboratoriais no diagnóstico oportuno da Doença Renal Diabética (DRD).	Existe uma necessidade urgente de padronização e de inclusão de marcadores alternativos, como a Cistatina C e painéis proteômicos, para superar as falhas da triagem clássica.
Dyslipidemia and serum cystatin C levels as biomarkers of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus/2023	Tadesse Asmamaw Dejenie, E. C. Abebe, et al.	Determinar a relação entre os níveis de dislipidemia e os valores de cistatina C sérica como biomarcadores associados à nefropatia em pacientes com diabetes	Níveis elevados de Cistatina C correlacionam-se diretamente com o perfil lipídico alterado e atuam como forte indicador de

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 05/06/2026 | aceito: 08/06/2026 | publicação: 11/06/2026

Título do Artigo/Ano	Autores	Objetivo do artigo	Conclusão do artigo
		tipo 2.	lesão e de estresse renal progressivo.
Perfusion Evaluation of Organ Microcirculation using Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS)/2022	Yiru Wang, Yukun Luo, et al.	Avaliar o uso da ultrassonografia com contraste de microbolhas para monitorar mudanças hemodinâmicas precoces na microcirculação de órgãos, como o rim.	O CEUS permite a identificação precoce e não invasiva de defeitos na perfusão cortical renal, correlacionando-se com o declínio dos marcadores de filtração glomerular.
Diagnostic value of triglyceride and cystatin C ratio in diabetic kidney disease: a retrospective and prospective cohort study based on renal biopsy/2022	Jing Wei, Bo Wang, Dongmei Zhou, et al.	Investigar a utilidade da razão triglicérides/cistatina C (TG/Cys-C) na diferenciação clínica entre a doença renal diabética e as nefropatias não diabéticas.	A razão TG/Cys-C apresentou valor diagnóstico promissor, ajudando a discriminar patologias renais em pacientes diabéticos, de forma menos invasiva do que a biópsia.
Diagnostic value of serum cystatin C for diabetic nephropathy: a meta-analysis/2022	Xueling Liao, Yan Zhu, Chao Xue	Avaliar, por meio de uma meta-análise de múltiplos estudos, a acurácia diagnóstica global da cistatina C sérica na identificação da nefropatia diabética.	A Cistatina C sérica apresenta alta sensibilidade e especificidade, consolidando-se como um excelente indicador laboratorial para o diagnóstico precoce da nefropatia diabética.
Serum Cystatin C Trajectory Is a Marker Associated With Diabetic Kidney Disease/2022	Nana Wang, Zhenyu Lu, Dongmei Pei, Ling Li, et al.	Monitorar as trajetórias longitudinais da Cistatina C ao longo dos anos para verificar se o padrão de variação prediz a ocorrência de nefropatia.	A inclinação ascendente nos níveis de Cistatina C ao longo do tempo é um preditor clínico robusto do desenvolvimento futuro de doença renal diabética.
Serum Cystatin C as a Biomarker for Early Diabetic Kidney Disease and Dyslipidemia in Young Type 1 Diabetes Patients/2022	Ingrida Stankute, Lina Radzeviciene, et al.	Analisar o papel da Cistatina C como biomarcador inicial de disfunção renal e sua associação à dislipidemia em pacientes jovens com diabetes tipo 1.	A Cistatina C serve como indicador precoce eficaz de nefropatia incipiente no diabetes juvenil, mostrando forte nexos com distúrbios lipídicos associados ao risco cardiovascular.
Assessment of estimated glomerular filtration rate based on cystatin C in diabetic nephropathy/2020	Kadriye Akpınar, Diler Aslan, Semin Melahat Fenkçi	Avaliar o desempenho laboratorial da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) por meio da Cistatina C em diferentes estágios de albuminúria no diabetes tipo 2.	A estimativa baseada na Cistatina C é mais sensível para detectar a redução da taxa de filtração glomerular nas fases iniciais do dano renal (normoalbuminúria e microalbuminúria).
Urinary cystatin C as a biomarker of early renal dysfunction in type 2 diabetic patients/2021	Mohamed Hassan, Mohamed M. Aboelnaga, et	Avaliar o valor clínico da Cistatina C urinária para identificar disfunção tubular e lesão renal	A cistatina C urinária atua como um marcador precoce altamente sensível de lesão tubular,

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 05/06/2026 | aceito: 08/06/2026 | publicação: 11/06/2026

Título do Artigo/Ano	Autores	Objetivo do artigo	Conclusão do artigo
	al.	precoce em pacientes com diabetes tipo 2.	permitindo detectar o comprometimento renal antes do surgimento da macroalbuminúria.

A utilização da cistatina C (CysC) como biomarcador da doença renal diabética (DRD) tem sido objeto de extensa investigação, revelando-se uma alternativa promissora aos métodos tradicionais, como a creatinina sérica. A análise integrada da literatura recente demonstra que, embora a creatinina continue a ser o padrão-ouro para a estimativa da taxa de filtração glomerular (eGFR) devido à sua disponibilidade e custo-efetividade, as suas limitações biológicas — especificamente a dependência da massa muscular e da dieta — frequentemente levam a superestimações da função renal, particularmente em pacientes diabéticos.

Segundo DELANAYE *et al.* (2025), a equação combinada que utiliza tanto creatinina quanto cistatina C (EKFC_{crea+cys}) apresenta desempenho superior em termos de precisão e viés em comparação com as equações baseadas em um único biomarcador, independentemente do estado diabético do paciente. Contudo, a interpretação desses resultados deve ser cautelosa, pois, conforme destacado por VUČIĆ LOVRENČIĆ *et al.* (2023), o diagnóstico clínico de DRD ainda é frequentemente retardado por dependermos de marcadores que se alteram apenas após uma perda significativa da função parenquimatosa. Nesse sentido, a cistatina C oferece uma vantagem diagnóstica clara, pois permite identificar lesões tubulares precoces que precedem a albuminúria, o marcador clássico que, como apontado por VISINESCU *et al.* (2024), apresenta sensibilidade subótima nas fases iniciais da patologia.

Uma contribuição fundamental para a discussão atual é o conceito de discrepância entre os biomarcadores, ou "eGFR_{diff}" (a diferença entre eGFR_{Cys} e eGFR_{Cr}). CHEN *et al.* (2025) e HE *et al.* (2024) demonstraram, por meio de estudos longitudinais, que um eGFR_{diff} maior — em que o eGFR calculado pela cistatina C é significativamente menor que o calculado pela creatinina — está associado, de forma independente, a um risco elevado de multimorbidade, de eventos cardiovasculares e de mortalidade por todas as causas. Essa divergência, por vezes referida como "síndrome do poro encolhido" (*shrunk pore syndrome*), sugere que a cistatina C não apenas reflete a filtração glomerular, mas também atua como biomarcador sistêmico de estresse inflamatório e de disfunção endotelial.

Contudo, é imperativo reconhecer a heterogeneidade das evidências, especialmente quanto à faixa etária. Enquanto estudos em adultos, como o de CHEN *et al.* (2026), reafirmam a importância da CysC na predição de complicações como a retinopatia diabética, a metanálise

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 05/06/2026 | aceito: 08/06/2026 | publicação: 11/06/2026

conduzida por GKIOURTZIS *et al.* (2025) em pacientes pediátricos com diabetes mellitus tipo 1 não alcançou significância estatística na comparação dos níveis séricos de cistatina C entre pacientes e controles saudáveis. Este contraponto é crucial e sugere que a cistatina C pode apresentar dinâmicas distintas em populações em crescimento ou com diferentes fisiopatologias do diabetes, reforçando a necessidade de estudos futuros que considerem variáveis como a maturidade metabólica e a duração da doença.

Ademais, DEJENIE *et al.* (2023) estabelecem uma conexão importante entre dislipidemia e os níveis de cistatina C, sublinhando que a alteração lipídica é um componente concomitante da elevação da CysC na progressão da nefropatia diabética. Esta síntese crítica aponta para uma direção clara: a cistatina C não deve ser vista como um substituto isolado da creatinina, mas como uma peça complementar e vital no "eixo renal-retiniano". Como proposto por CHEN *et al.* (2026), a integração de diferentes biomarcadores, incluindo parâmetros derivados como o eGFR_{rediff}, oferece um potencial diagnóstico superior para a estratificação de risco em diversos estágios do diabetes.

Em suma, a transição para uma prática clínica mais personalizada no manejo da DRD requer a incorporação da cistatina C não apenas como ferramenta de confirmação diagnóstica, mas também como indicador prognóstico de multimorbidade. A padronização dos ensaios e a superação das barreiras de custo, discutidas por VISINESCU *et al.* (2024), são passos indispensáveis para que esse biomarcador alcance seu potencial na rotina assistencial, permitindo intervenções mais precoces e, conseqüentemente, desfechos mais favoráveis para o paciente.

A evidência consolidada por meio de uma meta-análise demonstra que a Cistatina C apresenta excelente valor diagnóstico para a ND. LIAO *et al.* (2022) relataram, em uma meta-análise que incluiu 26 estudos, sensibilidade de 0,86 (IC 95%: 0,82-0,90) e especificidade de 0,89 (IC 95%: 0,85-0,92), com área sob a curva ROC (AUC) de 0,94. Esses dados corroboram a robustez da CysC como indicador precoce, capaz de identificar disfunções frequentemente passadas despercebidas por métodos baseados apenas na creatinina.

Este cenário é reforçado por AKPINAR *et al.* (2021), que, ao comparar diferentes equações de estimativa da TFG (eGFR), observaram que a fórmula CKD-EPI-cys foi a única a apresentar níveis significativamente menores no grupo de pacientes com albuminúria de normal a levemente aumentada (A1) em comparação com os controles saudáveis. Enquanto os outros biomarcadores falharam em distinguir o estágio inicial, a CysC demonstrou maior sensibilidade, corroborando a hipótese de que a lesão tubular, refletida pela CysC, precede a

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 05/06/2026 | aceito: 08/06/2026 | publicação: 11/06/2026

alteração glomerular clássica ou a albuminúria significativa.

A superioridade da CysC na fase subclínica é um ponto de consenso em ascensão. STANKUTE *et al.* (2022) observaram que, em jovens com diabetes tipo 1, cerca de 30,2% dos pacientes foram classificados com pior função renal quando se utilizou a eGFR baseada em CysC, em comparação à baseada em creatinina. Esses dados sugerem que a CysC não apenas reflete a filtração, mas também é um biomarcador mais sensível para detectar injúria renal precoce, independentemente da massa muscular ou de fatores dietéticos que podem confundir a interpretação da creatinina.

Adicionalmente, HASSAN *et al.* (2021) demonstraram que os níveis urinários de CysC aumentam progressivamente à medida que a albuminúria se eleva, apresentando correlação estatisticamente significativa com o eGFR. O fato da CysC urinária estar elevada mesmo em pacientes normoalbuminúricos reforça a hipótese de que a CysC está associada à injúria tubular subclínica, tornando-se uma ferramenta diagnóstica prévia à manifestação da proteinúria clínica.

Ao contrário dos estudos transversais, que oferecem um retrato estático, WANG *et al.* (2022) trouxeram uma perspectiva longitudinal crucial ao analisar a trajetória (taxa de aumento) dos níveis de CysC. A pesquisa demonstrou que pacientes com diabetes tipo 2 apresentam uma taxa de aumento da CysC muito superior à observada em indivíduos saudáveis. Mais importante, aqueles no quartil mais alto de CysC basal e com maior velocidade de aumento apresentaram um risco significativamente maior de desenvolver ND, com uma razão de risco (HR) de 3,43 (IC 95%: 1,93-6,11) para a classe de aumento rápido. Isso torna a CysC válida não apenas como um teste diagnóstico, mas também como uma ferramenta prognóstica potente para monitoramento contínuo.

Apesar da evidência favorável, é necessária cautela na interpretação dos resultados em populações pediátricas e diante de variações técnicas. Embora STANKUTE *et al.* (2022) indiquem a utilidade da CysC, os autores ressaltam que um dos desafios clínicos persiste: a falta de valores de referência normativos pediátricos padronizados globalmente, que podem variar entre laboratórios. Além disso, embora AKPINAR *et al.* (2021) tenham encontrado a AUC mais alta para a fórmula CKD-EPI-cys (0,847), o estudo observou que em estágios mais avançados (A3 - albuminúria severamente aumentada), a diferença entre os marcadores torna-se menos pronunciada, pois a perda de função renal é ampla. Conseqüentemente, a CysC revela-se mais valiosa para a estratificação de risco em pacientes cujos métodos tradicionais permanecem "cegos" ou dentro da normalidade.

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 05/06/2026 | aceito: 08/06/2026 | publicação: 11/06/2026

A literatura atual converge para a conclusão de que a Cistatina C, seja na matriz sérica ou urinária, supera a creatinina na detecção precoce da nefropatia diabética. A meta-análise de LIAO *et al.* (2022) fornece a segurança estatística do desempenho, enquanto os estudos de WANG *et al.* (2022), HASSAN *et al.* (2021) e STANKUTE *et al.* (2022) elucidam seu valor na detecção precoce da lesão tubular e no monitoramento prognóstico longitudinal. A implementação da CysC na rotina clínica, portanto, deve ser priorizada para a estratificação de pacientes de alto risco, permitindo intervenções precoces que retardem a progressão para a doença renal em estágio terminal. Contudo, a padronização dos ensaios laboratoriais e a definição de referências por faixa etária continuam sendo passos essenciais para a integração definitiva deste biomarcador na prática clínica em larga escala.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa demonstra que a Cistatina C se consolida como um biomarcador laboratorial de alta acurácia diagnóstica, superando os gargalos históricos da creatinina sérica no manejo da nefropatia diabética. Ao se isolar de variáveis biológicas flutuantes — como a massa muscular, a idade e a dieta —, a Cistatina C é capaz de mitigar a "fase cega da creatinina", identificando quedas incipientes na taxa de filtração glomerular antes mesmo do aparecimento da microalbuminúria clínica. Evidências científicas recentes confirmam que sua mensuração, tanto sérica quanto urinária, reflete fielmente a integridade celular glomerular e tubular. Isso viabiliza o diagnóstico precoce em populações vulneráveis a distorções analíticas, como crianças, jovens com DM1 e idosos sarcopênicos, além de atuar como um excelente preditor independente do risco cardiovascular e da progressão da doença renal.

Apesar das robustas vantagens clínicas que justificam o seu emprego na rotina biomédica, entraves de ordem socioeconômica — associados ao custo elevado dos ensaios de imunoturbidimetria e imunonefelometria em relação ao método clássico de Jaffé — ainda restringem a sua aplicação em larga escala no sistema público de saúde. Outrossim, fatores periféricos menores, tais como desordens tireoidianas e o uso terapêutico de corticosteroides, exigem cautela na interpretação analítica isolada do biomarcador. Conclui-se, portanto, que a Cistatina C não visa substituir integralmente as ferramentas tradicionais, mas sim atuar como um dispositivo complementar indispensável. Sua incorporação estratégica na propedêutica laboratorial da medicina diagnóstica permite redesenhar as janelas de intervenção terapêutica nefroprotetora, retardando com precisão o avanço do paciente rumo à falência renal terminal.

REFERÊNCIAS

- AKPINAR, K.; ASLAN, D.; FENKÇI, S. M. Assessment of estimated glomerular filtration rate based on cystatin C in diabetic nephropathy. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 43, n. 4, p. 512–520, 2021.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: Informação e documentação - Referências - Elaboração. Rio de Janeiro: ABNT, 2018.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 10520**: Informação e documentação - Citações em documentos - Apresentação. Rio de Janeiro: ABNT, 2023.
- CHEN, F. et al. Difference between cystatin C- and creatinine-based estimated glomerular filtration rate and risk of diabetes-related multimorbidity among adults with diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 227, p. 112419, 2025.
- CHEN, X. et al. Serum cystatin C as a biomarker for diabetic retinopathy and its role in diabetic retinopathy-diabetic kidney disease comorbidity. **Journal of Translational Medicine**, v. 24, p. 161, 2026.
- COSTA, Maria Adélia da. **Políticas de Formação Docente para Educação Profissional: realidade ou utopia?** Curitiba: Appris, 2016.
- DE CARVALHO, R. L.; CABRAL, R. G.; ROSARIO FERRER, Y. SISTEMAS TUTORES INTELIGENTES COMO RECURSO DIDÁTICO NO ENSINO DA MATEMÁTICA. **HOLOS**, v. 6, p. 1–11, 2019.
- DEJENIE, T. A. et al. Dyslipidemia and serum cystatin C levels as biomarkers of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus—**Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1124367, 2023.
- DELANAYE, P. et al. Diabetic status and the performances of creatinine- and cystatin C-based eGFR equations—**Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 40, n. 3, p. 516–523, 2025.
- DIAS, R. M. **Metodologia de Pesquisa Científica em Saúde e Diretrizes Institucionais**. Brasília: Editora IESB, 2024.
- GKIOURTZIS, M. et al. Serum cystatin C levels in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. **Pediatric Nephrology**, v. 40, n. 1, p. 112–120, 2025.
- HASSAN, M. et al. Urinary cystatin C as a biomarker of early renal dysfunction in type 2 diabetic patients. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 15, n. 4, p. 102152, 2021.
- HE, D. et al. Diabetes mellitus: association of cystatin C- versus creatinine-based estimated glomerular filtration rate with mortality and cardiovascular events. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 39, n. 8, p. 1322-1332, 2024.
- LIAO, X.; ZHU, Y.; XUE, C. Diagnostic value of serum cystatin C for diabetic nephropathy: a meta-analysis. **BMC Endocrine Disorders**, v. 22, n. 1, p. 149, 2022.
- ROSATELLI, M. C., & Self, J. A. Supporting distance learning from case studies. In: LAJOIE, S. P.; VIVET, M. (Eds.). **Proceedings of the 9th International Conference on Artificial Intelligence in Education**, p. 457–564, 2000.
- STANKUTE, I. et al. Serum Cystatin C As a Biomarker for Early Diabetic Kidney Disease and Dyslipidemia in Young Type 1 Diabetes Patients. **Medicina**, v. 58, n. 2, p. 218, 2022.
- VISINESCU, A. M. et al. CYSTATIN C—A Monitoring Perspective of Chronic Kidney Disease in Patients with Diabetes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 15, p. 8135, 2024.
- VUČIĆ LOVRENČIĆ, M.; BOŽIČEVIĆ, S.; SMIRČIĆ DUVNJAK, L. Diagnostic challenges of diabetic kidney disease—**Biochemia Medica**, v. 33, n. 2, p. 020501, 2023.
- WANG, N. et al. Serum Cystatin C Trajectory Is a Marker Associated With Diabetic Kidney Disease—**Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 824279, 2022.
- WEI, J. et al. Diagnostic value of triglyceride and cystatin C ratio in diabetic kidney disease: a



Ano VII, v.1 2026 | submissão: 05/06/2026 | aceito: 08/06/2026 | publicação: 11/06/2026

retrospective and prospective cohort study based on renal biopsy. **BMC Nephrology**, v. 23, n. 1, p. 270, 2022.

ZHAO, P. et al. Correlation between serum cystatin C level and renal microvascular perfusion assessed by contrast-enhanced ultrasound in patients with diabetic kidney disease. **Renal Failure**, v. 44, n. 1, p. 1732-1740, 2022.