

Associação entre Níveis Elevados de Cistatina C e o Desenvolvimento de Eventos Cardiovasculares ou Mortalidade: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise

Association Between Increased Levels of Cystatin C and the Development of Cardiovascular Events or Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis

Caroline Fuchs Einwoegerer e Caroline Pereira Domingueti

Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis, MG - Brasil

Resumo

Fundamento: A cistatina C tem-se mostrado promissora para avaliação do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade.

Objetivo: Avaliar a associação entre níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares ou mortalidade.

Métodos: A seleção dos artigos foi realizada por meio das bases de dados *Medline/PubMed*, *Web of Science* e *Scielo*. Os critérios de elegibilidade foram estudos observacionais de coorte prospectivos que avaliaram a associação entre níveis séricos elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares ou mortalidade em indivíduos com função renal normal. Apenas os estudos que avaliaram o desfecho mortalidade, que compararam o quarto com o primeiro quartil de cistatina C e que realizaram análise de regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox foram incluídos na meta-análise. Foi considerado significativo o valor $p < 0,05$.

Resultados: Dentre os 647 artigos encontrados, 12 foram incluídos na revisão sistemática e dois na meta-análise. O risco de desenvolvimento dos desfechos adversos foi avaliado por oito estudos por meio do cálculo do *hazard ratio*. Dentre estes, seis estudos encontraram um maior risco de eventos cardiovasculares ou mortalidade. A análise de regressão multivariada foi realizada por seis destes estudos, e o risco de desenvolvimento dos desfechos adversos permaneceu significativo após realização desta análise em quatro destes estudos. O resultado da meta-análise [HR = 2,28 (1,70–3,05), $p < 0,001$] indicou que há uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o risco de mortalidade nos indivíduos com função renal normal.

Conclusão: Há uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares ou mortalidade em indivíduos com função renal normal. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):796-807)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Cistatina C; Doença da Artéria Coronariana; Infarto Agudo do Miocárdio; Insuficiência Renal Crônica; Metanálise como Assunto.

Abstract

Background: Cystatin C seems promising for evaluating the risk of cardiovascular events and mortality.

Objective: To evaluate the association between high levels of cystatin C and the development of cardiovascular events or mortality.

Methods: The articles were selected in the *Medline/PubMed*, *Web of Science*, and *Scielo* databases. The eligibility criteria were prospective cohort observational trials that assessed the association of high serum levels of cystatin C with the development of cardiovascular events or mortality in individuals with normal renal function. Only studies that evaluated the mortality outcome compared the fourth with the first quartile of cystatin C and performed multivariate Cox's proportional hazard regression analysis were included in the meta-analysis. A p value $< 0,05$ was considered significant.

Results: Among the 647 articles found, 12 were included in the systematic review and two in the meta-analysis. The risk of development of adverse outcomes was assessed by eight studies using the hazard ratio. Among them, six studies found an increased risk of cardiovascular events or mortality. The multivariate regression analysis was performed by six studies, and the risk of developing adverse outcomes remained significant after the analysis in four of these studies. The result of the meta-analysis [HR = 2.28 (1.70-3.05), $p < 0.001$] indicated that there is a significant association between high levels of cystatin C and the risk of mortality in individuals with normal renal function.

Conclusion: There is a significant association between high levels of cystatin C and the development of cardiovascular events or mortality in individuals with normal renal function. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):796-807)

Keywords: Cardiovascular Diseases/mortality; Cystatin C; Coronary Artery Disease; Myocardial Infarction; Renal Insufficiency, Chronic; Meta-Analysis as Topic.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Caroline Pereira Domingueti •

Universidade Federal de São João del-Rei – Campus Centro Oeste Dona Lindu Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400. CEP 35501-296, Chanadour, Divinópolis, MG – Brasil

E-mail: caroldomingueti@ufsj.edu.br, caroldomingueti@yahoo.com.br

Artigo recebido em 02/04/2018, revisado em 25/05/2018, aceito em 27/06/2018

DOI: 10.5935/abc.20180171

Introdução

As doenças cardiovasculares consistem na principal causa de morte no mundo, sendo responsáveis por 31% de todas as mortes. Em 2015, estima-se que cerca de 17,7 milhões de pessoas tenham morrido em decorrência de doenças cardiovasculares, principalmente doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica.¹ Além da elevada mortalidade, as doenças cardiovasculares também estão associadas com elevada morbidade, contribuindo para uma parcela significativa dos gastos públicos com saúde.²

A doença renal crônica é um fator de risco importante para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares, sendo ainda responsável por aumento de morbidade e mortalidade em pacientes com doença cardiovascular.³ A cistatina C é um marcador da disfunção renal que se mostrou mais sensível do que a creatinina sérica para avaliação dos estágios iniciais da insuficiência renal.⁴ Ela consiste em um inibidor de cisteína proteases relativamente estável, produzida em todas as células nucleadas a uma taxa constante.⁵

Devido à maior sensibilidade da cistatina C para detecção dos estágios iniciais e mais leves da disfunção renal, a avaliação dos seus níveis séricos tem-se mostrado promissora para avaliação do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade em indivíduos com função renal aparentemente normal. Nos últimos anos, alguns estudos têm demonstrado uma associação entre os níveis séricos de cistatina C e o desenvolvimento de IAM.⁶ Além disso, a cistatina C ainda mostrou-se útil para a estratificação de prognóstico em pacientes com SCA.⁷

Contudo, há divergência entre os resultados dos estudos realizados até o momento sobre a utilidade clínica da cistatina C para avaliação do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade em indivíduos com função renal normal.^{3,7,8} Apesar de algumas meta-análises⁹⁻¹² terem sido publicadas sobre o tema, a população dos estudos selecionados nestas não foi constituída apenas por pacientes com função renal normal. Portanto, o objetivo desta revisão sistemática e meta-análise foi avaliar a associação entre níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares ou mortalidade em indivíduos com função renal normal.

Métodos

Esta revisão sistemática seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) statement*.¹³

Seleção dos artigos

A seleção dos artigos foi realizada por meio das bases de dados *Medline (PubMed)* e *Web of Science*, utilizando os descritores "cystatin C", "post-gamma-globulin", "post gamma globulin", "neuroendocrine basic polypeptide", "basic polypeptide, neuroendocrine", "cystatin 3", "gamma-trace", "gamma trace", em combinação com os descritores "acute coronary syndrome", "acute coronary syndromes", "coronary syndrome, acute", "coronary syndromes, acute", "syndrome, acute coronary", "syndromes, acute coronary", "myocardial infarction", "infarction, myocardial", "infarctions, myocardial", "myocardial infarctions", "cardiovascular stroke",

"cardiovascular strokes", "stroke, cardiovascular", "strokes, cardiovascular", "heart attack", "heart attacks", "myocardial infarct", "infarct, myocardial", "infarcts, myocardial", "myocardial infarcts", "myocardial ischemia", "ischemia, myocardial", "ischemias, myocardial", "myocardial ischemias", "ischemic heart disease", "heart disease, ischemic", "disease, ischemic heart", "diseases, ischemic heart", "heart diseases, ischemic", "ischemic heart diseases", utilizando-se o conector "AND" entre os termos. O Medical Subject Headings (MeSH) foi utilizado para definição destes descritores.

A seleção dos artigos também foi realizada por meio da base de dados *Scielo*, utilizando os descritores "cystatin C" com os operadores booleanos "acute coronary syndrome", "coronary disease", "coronary heart disease", "myocardial infarction", "heart attack", "cardiac attack", "myocardial ischemia", "heart disease, ischemic", "ischemia, myocardial", "ischemic heart disease", utilizando-se o conector "AND" entre os termos. O Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foi utilizado para definição destes descritores.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram estabelecidos de acordo com a recomendação PRISMA,¹³ e consistem em estudos observacionais de coorte prospectivos, redigidos em inglês, português ou espanhol, que avaliam a associação entre níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares ou mortalidade em indivíduos com função renal normal. Não houve restrição de período de publicação dos artigos na pesquisa. Foi utilizada a estratégia PECOS para elaboração da questão de pesquisa, sendo ela:

1. População de interesse: Indivíduos com função renal normal.
2. Exposição: Níveis elevados de cistatina C.
3. Desfecho: Eventos cardiovasculares ou mortalidade.
4. Desenho do estudo: Coorte prospectiva.

Extração de dados dos artigos selecionados

Foram extraídos os seguintes dados dos estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade: método utilizado para dosagem dos níveis séricos de cistatina C, tamanho do grupo de pacientes, tempo de acompanhamento dos pacientes, faixa etária dos pacientes, critério utilizado para definição da função renal normal, resultado obtido no estudo, desfecho avaliado, população do estudo, classificação dos pacientes e parâmetros incluídos na análise de regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox.

Qualidade dos artigos selecionados

O processo de avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão foi realizado por dois revisores, utilizando-se o questionário *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)*¹⁴ para estudos de coorte, o qual contém as seguintes categorias de avaliação: seleção da coorte; comparabilidade da coorte e desfecho. A qualidade do estudo é indicada com o máximo de nove estrelas, sendo que no máximo uma estrela pode ser atribuída nas categorias seleção e desfecho, e duas estrelas na categoria comparabilidade. Aqueles artigos que atingiram

uma pontuação de cinco a seis estrelas foram considerados como artigos de boa qualidade metodológica e aqueles com sete ou mais estrelas foram considerados artigos de excelente qualidade metodológica.

Meta-Análise

Foram incluídos na meta-análise apenas os estudos que avaliaram o desfecho mortalidade por qualquer causa, que compararam o quarto quartil de cistatina C com o primeiro quartil e que realizaram análise de regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox. O valor de *hazard ratio* e o intervalo confiança de 95% ajustados pela análise de regressão multivariada foram empregados na meta-análise e o teste I^2 foi utilizado para avaliação da heterogeneidade entre os estudos. Os estudos foram considerados heterogêneos quando $I^2 > 50\%$ e $p < 0,10$. Na presença de homogeneidade, o *hazard ratio* foi calculado utilizando o modelo de efeito fixo. A distribuição dos estudos incluídos na meta-análise foi analisada por meio de *funnel plot*. O programa estatístico *Review Manager* versão 5.3 foi empregado na realização da análise estatística. Foi considerado significativo o valor $p < 0,05$.

Resultados

Busca na literatura

A busca inicial por meio dos descritores nas bases de dados eletrônicas resultou em um total de 647 artigos. Após a conclusão das etapas de seleção, 12 artigos foram incluídos na revisão sistemática e dois foram incluídos na meta-análise. O fluxograma de seleção dos artigos de acordo com os critérios de elegibilidade está apresentado na Figura 1.

Características e resultados dos artigos selecionados

Os estudos que estavam em conformidade com os critérios de elegibilidade foram publicados entre o ano de 2007 e 2016 e suas características se encontram na Tabela 1.

População

A população dos estudos analisados era constituída por pacientes com risco de eventos cardiovasculares,¹⁵ com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (NSTEMI),^{7,16} doença arterial coronariana (DAC) estável,^{17,18} SCA,¹⁷ pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea,¹⁹ com insuficiência cardíaca congestiva (ICC),^{20,21} com ICC que foram submetidos a angiografia coronária,⁹ com angina estável e IAM,²² com história de IAM que tivesse evidência angiográfica de estenose maior que 50%²³ ou indivíduos idosos saudáveis (idade superior a 65 anos).²⁴

Tamanho amostral, faixa etária e tempo de acompanhamento

O tamanho amostral dos estudos variou de 127 a 4.663 indivíduos, sendo que o número amostral de 25% ($n = 3$)^{8,20,23} dos estudos estava compreendido entre 400 e 1000 indivíduos, 41,67% ($n = 5$)^{7,16,19,21,22} dos estudos obtiveram um número amostral menor que 300 pacientes e 33,33% ($n = 4$)^{15,17,18,24}

possuíam tamanho amostral superior a 1000. A idade média variou de 37 a 87 anos sendo que 41,66% ($n = 5$)^{7,8,16,18,21} dos estudos avaliaram população tanto adulta quanto idosa (acima de 60 anos), 50% ($n = 6$)^{17,19,20,22-24} avaliaram apenas população idosa e um estudo [8,33% ($n = 1$)]¹⁵ analisou apenas população adulta (abaixo de 60 anos). O tempo de acompanhamento dos estudos foi compreendido entre 6 meses e 10 anos, sendo que 25% ($n = 3$)^{7,16,22} acompanharam os pacientes por um período inferior a 15 meses, 41,67% ($n = 5$)^{8,17,19,21,23} acompanharam durante 3 a 6 anos e 33,33% ($n = 4$)^{15,18,20,24} acompanharam por um período superior a 9 anos.

Desfecho

Os principais desfechos avaliados pelos estudos foram morte cardiovascular ($n = 10$; 83,33%),^{7,16-24} insuficiência cardíaca ($n = 6$; 50%)^{7,16,19,21,23,24} e infarto agudo do miocárdio ($n = 6$; 50%)^{7,8,19,22-24} seguidos por acidente vascular encefálico ($n = 4$; 33,33%),^{8,19,23,24} morte por qualquer causa ($n = 3$; 35%)^{8,23,24} e angina instável ($n = 2$; 16,67%).^{19,22} Apenas um estudo (8,33%) avaliou cada um dos seguintes desfechos: morte cerebrovascular,¹⁹ hipertrofia do ventrículo esquerdo,¹⁵ reinfarto do miocárdio,⁷ necessidade de intervenção coronária percutânea²² e de angiografia.²²

Método de dosagem da cistatina C e critério para definição da função renal normal

O método de dosagem da cistatina C e o critério utilizado para definição da função renal normal nos estudos selecionados encontram-se na Tabela 2. Os métodos empregados para dosagem da cistatina C foram imunonefelometria [41,67% ($n = 5$)],^{15-18,23} imunoturbimetria [33,33% ($n = 4$)],^{7,8,19,20} e ensaio imunoenzimático [8,33% ($n = 1$)].²² Dois estudos (16,66%)^{21,24} não relataram o método empregado para dosagem de cistatina C. Os critérios utilizados para definição da função renal normal foram a TFG estimada por meio da equação MDRD acima de 60 mL/min/1,73m² [66,67% ($n = 8$)],^{7,8,16-19,23,24} a TFG estimada pela equação CKD-EPI baseada na cistatina C acima de 60 mL/min/1,73m² e albuminúria normal [8,33% ($n = 1$)]¹⁵ e níveis de creatinina sérica inferiores a 115 $\mu\text{mol/L}$ [8,33% ($n = 1$)].²⁰ Dois estudos (16,67%)^{21,22} não citaram o método de avaliação da função renal.

Classificação dos pacientes e variáveis incluídas na análise de regressão multivariada

O modo como foi realizada a classificação dos pacientes em cada um dos estudos selecionados e as variáveis incluídas na análise de regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox são apresentados na Tabela 3, enquanto que os resultados dos estudos são apresentados na Tabela 4. Dentre os estudos incluídos nesta revisão sistemática, cinco (41,66%)^{8,17,18,20,23} classificaram os pacientes de acordo com os quartis de cistatina C; três (25%)^{8,21} classificaram os pacientes de acordo com o desenvolvimento ou não de eventos cardiovasculares fatais ou não fatais; dois (16,66%)^{19,21} dividiram os pacientes de acordo com a mediana da cistatina C; um estudo (8,33%)¹⁷ classificou os pacientes de acordo com o desenvolvimento ou não de morte cardiovascular; outro estudo (8,33%)¹⁸ comparou os pacientes com doença coronariana em relação ao grupo controle saudável; um estudo

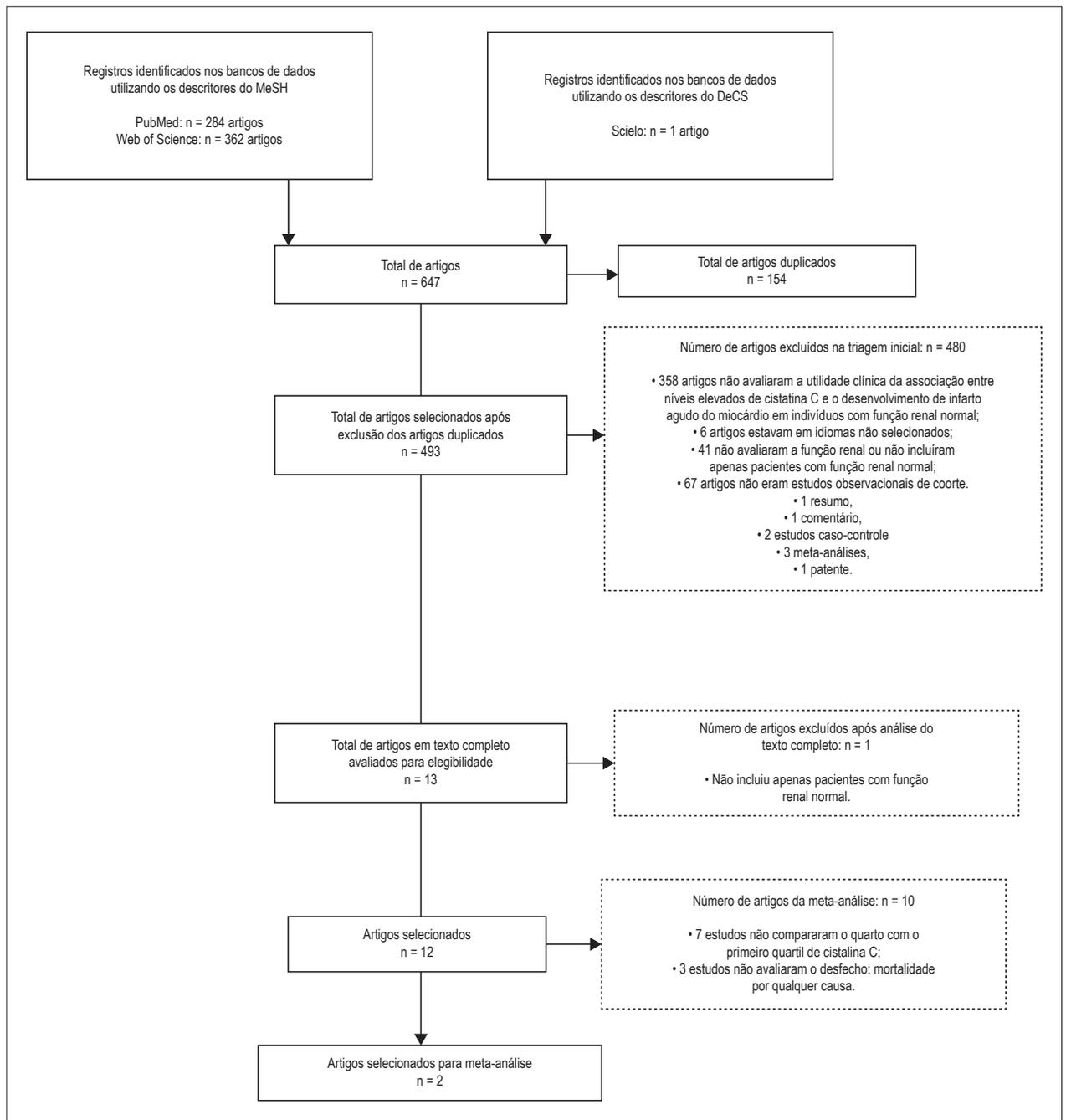


Figura 1 – Fluxograma dos artigos selecionados para a revisão segundo os critérios de elegibilidade empregados no estudo.

(8,33%)²² classificou os pacientes em quatro grupos: com angina estável, com angina instável, com IAM e grupo controle saudável; outro estudo (8,33%)¹⁵ classificou os pacientes de acordo com a TFG estimada pela equação CKD-EPI baseada na cistatina C: entre 60 e 75 mL/min/1,73 m², entre 76 e 90 mL/min/1,73 m² e acima de 90 mL/min/1,73 m²; outros dois estudos (16,66%)^{7,16} ainda dividiram os pacientes em dois grupos de acordo com níveis de cistatina C acima ou abaixo de 0,95 mg/L e acima e abaixo de 1,2 mg/L; e um estudo²⁴ dividiu-os de acordo com níveis elevados ou reduzidos de cistatina C sem citar o ponto de corte.

Resultados dos estudos

Dentre os estudos incluídos, dois (16,66%)^{16,19} analisaram a diferença entre a proporção de pacientes com níveis elevados de cistatina C que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não,¹⁹ morte cardiovascular¹⁶ e ICC¹⁶ em comparação com a proporção de pacientes com níveis reduzidos de cistatina C que desenvolveram estes eventos e todos eles encontraram uma diferença significativa. Um estudo (8,33%)²⁴ ainda observou que pacientes com níveis elevados de cistatina C apresentaram mais eventos cardiovasculares adversos do que aqueles com níveis reduzidos de cistatina C.

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados

Autor/Ano	Número de pacientes/ Faixa etária	População estudada	Tempo de acompanhamento dos pacientes	Desfecho avaliado
Sai et al., 2016 ¹⁹	277 / 64	Pacientes submetidos à ICP	5 anos e 3 meses	Morte cardiovascular, morte cerebrovascular, SCA incluindo IAM não fatal e angina instável, AVE não fatal e hospitalização devido ao agravamento da ICC
Bansal et al., 2016 ¹⁵	2410 / 40,2 ± 3,6	Pacientes com risco de eventos cardiovasculares que realizaram ecocardiograma	10 anos	Hipertrofia do ventrículo esquerdo
Abid et al., 2016 ⁷	127 / 58 ± 11,65	Pacientes com STEMI e NSTEMI	1 ano	Morte cardiovascular, reinfarcto do miocárdio, NSTEMI, IC
Woitás et al., 2013 ¹⁸	2356 / 64 ± 10	Pacientes com DAC e indivíduos saudáveis	10 anos	Morte cardiovascular e morte por qualquer causa
Dupont et al., 2012 ⁸	615 / 65 ± 11	Pacientes com ICC que foram submetidos a angiografia coronária	3 anos	Morte por qualquer causa, IAM não fatal e AVE não fatal
Gao et al., 2011 ²¹	13 8/ 65,4 ± 11,0	Pacientes com ICC sistólica crônica ou de início novo	3 anos	Morte cardiovascular, desenvolvimento ou progressão de IC que exigia hospitalização, tratamento por via intravenosa da IC nos primeiros 3 dias após a admissão, transplante cardíaco
Keller et al., 2009 ¹⁷	1827 / 62	Pacientes com DAC estável ou SCA	4 anos	Morte cardiovascular
Ge et al., 2009 ²²	160 / 60	Pacientes com angina estável, instável e IAM e indivíduos saudáveis	6 meses	IAM, morte cardiovascular, angina refratária, ICP e angiografia
Alehagen et al., 2009 ²⁰	464 / 65 a 87	Pacientes com ICC	10 anos	Morte cardiovascular
Acuna et al., 2009 ¹⁶	203/ 66,6 ± 13,16	Pacientes com STEMI e NSTEMI	1 ano e 3 meses	Morte cardiovascular e IC
Koenig et al., 2007 ²⁴	466 3/ ≥ 65	Indivíduos idosos (≥ 65 anos)	9,3 anos	Morte por qualquer causa, morte cardiovascular, IC incidente, AVE e IAM
Ix et al., 2007 ²³	990 / 67	Pacientes com história de IAM, evidência angiográfica de estenose maior que 50% em 1 ou mais vasos coronários, evidência de isquemia induzida por exercício por esteira ou teste nuclear e ou história de revascularização coronária	3 anos e 1 mês	Morte cardiovascular, IAM não fatal, AVE, morte por qualquer causa e IC

AVE: acidente vascular encefálico; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; NSTEMI: infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST; ICP: intervenção coronária percutânea; SCA: síndrome coronariana aguda; STEMI: infarto do miocárdio com elevação do segmento ST; DAC: doença arterial coronariana.

Tabela 2 – Método de dosagem da cistatina C e critério utilizado para definição da função renal normal nos estudos selecionados

Autor/Ano	Método de dosagem da cistatina C	Critério utilizado para definição da função renal normal
Sai et al., 2016 ¹⁹	Imunoturbimetria	TFG calculada usando a equação MDRD > 60 mL/min/1,73m ²
Bansal et al., 2016 ¹⁵	Imunonefelometria	TFG baseada na cistatina C usando a equação CKD-EPI > 60 mL/min/1,73m ² e albuminúria normal
Abid et al., 2016 ⁷	Imunoturbimetria	TFG calculada usando a equação MDRD > 60 mL/min/1,73m ²
Woitás et al., 2013 ¹⁸	Imunonefelometria	TFG calculada usando a equação MDRD > 60 mL/min/1,73m ²
Dupont et al., 2012 ⁸	Imunoturbimetria	TFG calculada usando a equação MDRD > 60 mL/min/1,73m ²
Gao et al., 2011 ²¹	NI	NI
Keller et al., 2009 ¹⁷	Imunonefelometria	TFG calculada usando a equação MDRD > 60 mL/min/1,73m ²
Ge et al., 2009 ²²	Ensaio imunoenzimático	NI
Alehagen et al., 2009 ²⁰	Imunoturbimetria	Creatinina < 115 µmol/L
Acuna et al., 2009 ¹⁶	Imunonefelometria	TFG calculada usando a equação MDRD > 60 mL/min/1,73m ²
Koenig et al., 2007 ²⁴	NI	TFG calculada usando a equação MDRD > 60 mL/min/1,73m ²
Ix et al., 2007 ²³	Imunonefelometria	TFG calculada usando a equação MDRD > 60 mL/min/1,73m ²

MDRD: modificação da dieta na doença renal; NI: não informado; TFG: taxa de filtração glomerular.

Tabela 3 – Classificação dos pacientes e variáveis incluídas na análise de regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox nos estudos selecionados

Autor/Ano	Classificação dos pacientes	Variáveis incluídas na análise de regressão multivariada
Sai et al., 2016 ¹⁹	Pacientes com níveis de cistatina C acima (n = 138) e abaixo (n = 139) da mediana. (Mediana = 0,637)	IMC, hipertensão, HbA1c, HDL, PNB, cistatina C.
Bansal et al., 2016 ¹⁵	TFG entre 60 e 75 mL/min/1,73 m ² (n = 29). TFG entre 76 e 90 mL/min/1,73 m ² (n = 153). TFG entre > 90 mL/min/1,73 m ² (n = 2.228).	Idade, sexo, raça, tabagismo, DM, LDL, HDL, albuminúria, IMC, pressão arterial sistólica.
Abid et al., 2016 ⁷	Pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais (n = 6) ou não fatais (n = 26) e pacientes não desenvolveram estes eventos. Pacientes com níveis de cistatina C > 1,2 mg/L e < 1,2 mg/L	NA
Woitars et al., 2013 ¹⁸	Pacientes com doença coronariana (n = 2.346) e grupo controle (n = 652). Primeiro quartil < 0,8 mg/L (n = 731). Segundo quartil 0,81 a 0,91 mg/L (n = 769). Terceiro quartil 0,91 a 1,06 mg/L (n = 752). Quarto quartil > 1,07 mg/L (n = 746)	Hipertensão, HDL, LDL, triglicérides, uso de estatina, tabagismo, DM, usPCR, TFG CKD-EPI baseada na creatinina, idade, sexo, IMC
Dupont et al., 2012 ⁸	Quartis de cistatina C.	NA
Gao et al., 2011 ²¹	Pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não fatais (n = 21) e pacientes que não desenvolveram estes eventos (n = 117). Pacientes com níveis de cistatina C acima da mediana e abaixo da mediana (0,9 mg/L).	Sexo masculino, história de hipertensão, creatinina elevada, triglicérides reduzidos, homocisteína elevada, usPCR elevada, cistatina C elevada.
Keller et al., 2009 ¹⁷	Pacientes com morte cardiovascular (n = 66) e pacientes sem morte cardiovascular (n = 1761). Quartis de Cistatina C	Idade, sexo, IMC, tabagismo, DM, hipertensão, taxa LDL/HDL, PCR, PNB.
Ge et al., 2009 ²²	Pacientes com angina estável (n = 34), pacientes com angina instável (n = 56), pacientes com IAM (n = 36) e grupo controle (n = 34). Pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não fatais (n = 26) e pacientes que não desenvolveram estes eventos (n = 22).	NA
Alehagen et al., 2009 ²⁰	Primeiro quartil: < 1,22 mg/L (n = 109). Segundo quartil: 1,22 a 1,42 mg/L (n = 120). Terceiro quartil: 1,43 a 1,66 mg/L (n = 117). Quarto quartil: > 1,66 mg/L (n = 118)	NA
Acuna et al., 2009 ¹⁶	Pacientes com níveis de cistatina C > 0,95 mg/L (n = 63) e ≤ 0,95 mg/L (n = 76)	NA
Koenig et al., 2007 ²⁴	Pacientes com níveis elevados (n = 1261) e reduzidos de cistatina C (n = 1347)	NA
Ix et al., 2007 ²³	Primeiro quartil: ≤ 0,91 mg/L (n = 239). Segundo quartil: 0,92 a 1,05 mg/L (n = 248). Terceiro quartil: 1,06 a 1,29 mg/L (n = 262). Quarto quartil: ≥ 1,30 mg/L (n = 241).	Idade, sexo, raça, tabagismo, DM, hipertensão, IAM prévio, tabagismo, HDL, IMC, PCR.

DM: diabetes mellitus; HDL: lipoproteínas de alta densidade; IAM: infarto agudo do miocárdio; IMC: índice de massa corporal; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; NA: não se aplica; PCR: proteína C reativa; TFG: taxa de filtração glomerular; usPCR: proteína C reativa ultrasensível.

A diferença entre os níveis de cistatina C dos pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não fatais e aqueles que não desenvolveram estes eventos foi avaliada por quatro estudos (33,33%),^{7,17,19,21} e todos encontraram níveis significativamente maiores de cistatina C no grupo de pacientes que desenvolveram os eventos. Um estudo (8,33%)¹⁸ ainda verificou que os níveis de cistatina C dos pacientes com DAC foram maiores do que do grupo controle e outro estudo (8,33%)²² observou que os níveis de cistatina C dos pacientes com IAM foram maiores do que dos pacientes com angina instável, angina estável e grupo controle, e que os níveis de cistatina C dos pacientes com angina instável foram maiores do que daqueles com angina estável e do grupo controle. Outro estudo (8,33%)⁷ verificou uma maior sobrevivência dos pacientes que possuem níveis menores de cistatina C.

O risco de desenvolvimento de desfechos adversos foi avaliado por oito estudos (66,66%)^{15,17-21,23,24} por meio do cálculo do *hazard ratio*. Dentre estes, dois estudos (22,22%)^{19,21} encontraram um maior risco de eventos cardiovasculares fatais ou não fatais nos pacientes com níveis maiores de cistatina C; um estudo (11,11%)¹⁸ observou um maior de risco de morte por qualquer causa e de eventos cardiovasculares não fatais; outro estudo verificou um maior risco de morte cardiovascular e morte por qualquer causa; dois estudos (22,22%)^{17,20} encontraram um maior risco de morte cardiovascular; um estudo (11,11%)²³ verificou um maior risco de morte por qualquer causa, de eventos cardiovasculares e de ICC; e um estudo (11,11%)¹⁵ ainda observou um maior risco de hipertrofia do ventrículo esquerdo. Por fim, um estudo²⁴ verificou que

Tabela 4 – Resultados dos estudos selecionados

Autor/Ano	Resultado
Sai et al., 2016 ¹⁹	Proporção de pacientes com níveis de cistatina C > 0,637 mg/L que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não fatais foi maior do que dos pacientes com níveis de cistatina C < 0,637 mg/L [22 (15,9%) x 7 (5,0%), p = 0,0025]. Risco de eventos cardiovasculares fatais ou não fatais dos pacientes com níveis de cistatina C > 0,637 mg/L foi maior do que dos pacientes com níveis de cistatina C < 0,637 mg/L [HR (univariada) = 1,37 (1,10 - 1,66), p = 0,004; HR (multivariada) = 1,30 (1,01 - 1,63), p = 0,0038].
Bansal et al., 2016 ¹⁵	Risco de hipertrofia do ventrículo esquerdo foi maior nos pacientes com TFG entre 60 e 75 mL/min/1,73m ² do que naqueles com TFG > 90 mL/min/1,73m ² [HR (análise univariada) = 10,12 (5,22 - 15,02), p < 0,001; HR (análise multivariada) = 5,63 (0,90 - 10,36), p = 0,02]. Risco de hipertrofia do ventrículo esquerdo foi maior nos pacientes com TFG entre 76 e 90 mL/min/1,73m ² do que naqueles com TFG > 90 mL/min/1,73m ² [HR (análise univariada) = 3,48 (1,29 - 5,68), p = 0,002].
Abid et al., 2016 ⁷	Pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares não fatais apresentaram níveis maiores de cistatina C do que pacientes que não desenvolveram estes eventos (1,19 ± 0,4 mg/L x 1,01 ± 0,35 mg/L, p = 0,01). Pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais apresentaram níveis maiores de cistatina C do que pacientes que não desenvolveram estes eventos (1,21 ± 0,36 mg/L x 0,96 ± 0,27 mg/L, p = 0,03). Sobrevivência dos pacientes com níveis de cistatina C < 1,2 mg/L foi maior do que dos pacientes com níveis de cistatina C > 1,2 mg/L (p < 0,01).
Woitats et al., 2013 ¹⁸	Pacientes com DAC apresentaram níveis maiores de cistatina C do que grupo controle (1,02 ± 0,44 mg/L x 0,92 ± 0,26 mg/L, p = 0,065). Risco de morte cardiovascular e morte por qualquer causa dos pacientes do quarto quartil foi maior do que dos pacientes do primeiro quartil [HR (univariada) = 4,82 (3,69 - 6,29), p < 0,001; HR (multivariada) = 2,05 (1,48 - 2,84), p < 0,001]. Risco de morte cardiovascular e morte por qualquer causa dos pacientes do terceiro quartil foi maior do que dos pacientes do primeiro quartil [HR (univariada) = 2,11 (1,58 - 2,81), p < 0,001; HR (multivariada) = 1,20 (0,88 - 1,65), p = 0,243].
Dupont et al., 2012 ⁸	Risco de morte por qualquer causa e de evento cardiovascular não fatal dos pacientes do quarto quartil foi maior do que dos pacientes do primeiro quartil (p = 0,002).
Gao et al., 2011 ²¹	Pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não fatais apresentaram níveis maiores de cistatina C do que pacientes que não desenvolveram estes eventos (1,63 ± 0,81 mg/L x 0,91 ± 0,27 mg/L, p < 0,001). Risco de eventos cardiovasculares fatais ou não fatais foi maior nos pacientes com níveis de cistatina C > 0,9 mg/L do que naqueles com níveis de cistatina C < 0,9 mg/L [HR (univariada) = 3,58 (2,61 - 4,82), p = 0,033; HR (multivariada) = 7,10 (3,36 - 23,75), p = 0,006].
Keller et al., 2009 ¹⁷	Pacientes com morte cardiovascular apresentaram níveis maiores de cistatina C do que pacientes sem morte cardiovascular [0,94 (0,79 - 1,08 x 0,79 (0,70 - 0,90), p < 0,001]. Risco de morte cardiovascular dos pacientes do quarto quartil foi maior do que dos pacientes dos outros quartis [OD (univariada) = 3,87 (2,33-6,42), p < 0,001; OD (multivariada) = 1,86 (0,90-3,81), p = 0,09].
Ge et al., 2009 ²²	Pacientes com IAM e com angina instável apresentaram níveis maiores de cistatina C do que grupo controle (2873,55 ± 1148,48 ng/mL x 1509,99 ± 408,65 ng/mL, p < 0,01 e 2013,83 ± 633,85 ng/mL x 1509,99 ± 408,65 ng/mL, p < 0,05, respectivamente). Pacientes com IAM e com angina instável apresentaram níveis maiores de cistatina C do que pacientes com angina estável (2873,55 ± 1148,48 ng/mL x 1348,41 ± 369,62 ng/mL, p < 0,01 e 2013,83 ± 633,85 ng/mL x 1348,41 ± 369,62 ng/mL, p < 0,01, respectivamente). Pacientes com IAM apresentaram níveis maiores de cistatina C do que pacientes com angina instável (2873,55 ± 1148,48 ng/mL x 2013,83 ± 633,85 ng/mL, p < 0,05). Pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não fatais apresentaram níveis maiores de cistatina C do que pacientes que não desenvolveram estes eventos (2356,73 ± 897,64 ng/mL x 1469,51 ± 574,83 ng/mL, p = 0,006).
Alehagen et al., 2009 ²⁰	Risco de morte cardiovascular dos pacientes do quarto quartil foi maior do que dos pacientes do primeiro quartil [HR (análise univariada) = 3,61 (1,81 - 7,14)].
Acuna et al., 2009 ¹⁶	Proporção de pacientes com níveis de cistatina C > 0,95 mg/L que apresentaram morte cardiovascular foi maior do que dos pacientes com níveis de cistatina C ≤ 0,95 mg/L [16 (27,1%) x 6 (7,8%), p = 0,01]. Proporção de pacientes com níveis de cistatina C > 0,95 mg/L que desenvolveram IC foi maior do que dos pacientes com níveis de cistatina C ≤ 0,95 mg/L [22 (40,7%) x 6 (7,5%), p = 0,01].
Koenig et al., 2007 ²⁴	Cada aumento de 0,18 mg/L de cistatina C foi associado a um aumento do risco de morte cardiovascular [OD = 1,42 (1,30 - 1,54)], morte por qualquer causa [OD = 1,33 (1,25 - 1,40)], IC [OD = 1,28 (1,17 - 1,40)], AVE [OD = 1,22 (1,08 - 1,38)] e IAM [OD = 1,20 (1,06 - 1,36)]. Pacientes com níveis elevados de cistatina C apresentaram mais eventos adversos do que aqueles com níveis reduzidos de cistatina C (p < 0,001).
Ix et al., 2007 ²³	Risco de morte por qualquer causa dos pacientes do quarto quartil foi maior do que dos pacientes do primeiro quartil [HR (univariada) = 5,7 (3,1 - 10,5), p < 0,001; HR (multivariada) = 3,6 (1,8 - 7,0), p < 0,001]. Risco de eventos cardiovasculares dos pacientes do quarto quartil foi maior do que dos pacientes do primeiro quartil [HR (univariada) = 3,8 (2,1 - 6,9), p < 0,001; HR (multivariada) = 2,0 (1,0 - 3,8), p = 0,04]. Risco de ICC dos pacientes do quarto quartil foi maior do que dos pacientes do primeiro quartil [HR (univariada) = 6,1 (2,5 - 14,5), p = 0,001; HR (multivariada) = 2,6 (1,0 - 6,9), p = 0,05].

AVE: acidente vascular encefálico; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do Miocárdio; TFG: taxa de filtração glomerular; HR: Hazard Ratio.

cada aumento de 0,18 mg/L de cistatina C foi associado a um aumento do risco de morte cardiovascular, morte por qualquer causa, IC, Acidente vascular encefálico (AVE) e IAM. A análise de regressão multivariada foi realizada

por seis (50%)^{15,17-19,21,23} destes estudos, sendo que o risco de desenvolvimento dos desfechos adversos avaliados permaneceu significativo após realização desta análise em quatro destes estudos.^{18,19,21,23}

Qualidade metodológica

O resultado da avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão é mostrado na Tabela 5, sendo que a descrição detalhada dos critérios utilizados para a distribuição das estrelas é apresentada na legenda. Após a análise da qualidade, foi verificado que um estudo (8,33%)²² apresenta boa qualidade metodológica e 11 estudos (91,66%) possuem excelente qualidade metodológica.

Meta-análise

Apenas dois estudos avaliaram o desfecho mortalidade por qualquer causa, compararam o quarto quartil de cistatina C com o primeiro quartil e realizaram análise de regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox e, portanto, foram incluídos na meta-análise, cujo resultado se encontra na Figura 2. Foi observada presença de homogeneidade entre os estudos ($I^2 = 53,423$ e $p = 0,14$) e, portanto, o modelo de efeito fixo foi utilizado para o cálculo do *hazard ratio*. O resultado da meta-análise [HR = 2,28 (1,70 – 3,05), $p < 0,001$] indica que há uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o risco de mortalidade por qualquer causa nos indivíduos com função renal normal. Foi observada uma distribuição simétrica dos artigos incluídos na meta-análise no *funnel plot*, indicando que não há viés de publicação.

Discussão

O presente estudo teve como objetivo avaliar a associação entre níveis elevados de cistatina C e o risco de eventos

cardiovasculares ou mortalidade em indivíduos com função renal normal por meio de uma revisão sistemática da literatura científica e meta-análise.

A diferença entre a proporção de pacientes com níveis elevados de cistatina C que desenvolveram eventos cardiovasculares ou mortalidade em comparação com a proporção de pacientes com níveis reduzidos de cistatina C que desenvolveram estes eventos foi avaliada por dois estudos e ambos encontraram uma diferença significativa. A diferença entre os níveis de cistatina C dos pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não fatais e aqueles que não desenvolveram estes eventos foi avaliada por quatro estudos (33,3%) e todos encontraram níveis significativamente maiores de cistatina C no grupo de pacientes que desenvolveram os eventos. O risco de desenvolvimento de desfechos adversos foi avaliado por oito estudos (66,6%) por meio do cálculo do *hazard ratio*. Dentre estes, seis estudos encontraram um maior risco de eventos cardiovasculares ou mortalidade. A análise de regressão multivariada foi realizada por seis (50,0%) destes estudos, sendo que o risco de desenvolvimento dos desfechos adversos permaneceu significativo após realização desta análise em quatro destes estudos.

A meta-análise ainda demonstrou que há uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o risco de mortalidade por qualquer causa. Dessa forma, os resultados apresentados pelos estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise indicam que há uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares ou mortalidade em indivíduos com função renal normal avaliada por meio da TFG baseada na creatinina sérica.

Tabela 5 – Avaliação da qualidade dos estudos, segundo Newcastle-Ottawa Scale

Autor/Ano	Seleção 1	2	3	4	Comparabilidade 5	Desfechos 6	7	8	Total de pontos
Sai et al., 2016 ¹⁹	*	*	*	-	**	*	*	*	8
Bansal et al., 2016 ¹⁵	*	*	*	-	**	*	*	*	8
Abid et al., 2016 ⁷	*	*	*	-	*	*	*	*	7
Woitak et al., 2013 ¹⁸	*	*	*	-	**	*	*	*	8
Dupont et al., 2012 ⁸	*	*	*	-	*	*	*	*	7
Gao et al., 2011 ²¹	*	*	-	-	**	*	*	*	7
Keller et al., 2009 ¹⁷	*	*	*	-	**	*	*	*	8
Ge et al., 2009 ²²	*	*	-	-	*	*	-	*	5
Alehagen et al., 2009 ²⁰	*	*	*	-	*	*	*	*	7
Acuna et al., 2009 ¹⁶	*	*	*	-	*	*	*	*	7
Koenig et al., 2007 ²⁴	*	*	-	*	*	*	*	*	7
Ix et al., 2007 ²³	*	*	*	-	**	*	*	*	9

1- Representatividade da coorte exposta: todos os estudos receberam uma estrela, pois a coorte exposta foi um pouco representativa da média na comunidade; 2- Seleção da coorte não exposta: todos os estudos receberam uma estrela, pois a coorte não exposta foi obtida na mesma comunidade da coorte exposta; 3- Determinação da exposição: somente os estudos que dosaram a cistatina C utilizando os métodos de imunonefelometria ou imunoturbidimetria receberam uma estrela; 4- Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo: estudos em que os pacientes não apresentavam nenhuma doença cardiovascular no início do estudo receberam uma estrela; 5- Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise: estudos que realizaram análise de regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox e que definiram a função renal normal como TFG > 60 mL/min/1,73m² receberam 2 estrelas. Os estudos que apenas definiram a função renal normal como TFG > 60 mL/min/1,73m², mas que não realizaram análise de regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox receberam 1 estrela; 6- Determinação do desfecho: todos os estudos receberam uma estrela, pois a avaliação do desfecho foi realizada pelos médicos de modo independente; 7- Período de acompanhamento suficiente para ocorrência do(s) desfecho(s): os estudos em que os pacientes foram acompanhados por pelo menos seis meses receberam uma estrela e os estudos em que os pacientes foram acompanhados por menos de seis meses não receberam estrela; 8- Adequação do período de acompanhamento da coorte: os estudos em que pelo menos 90% dos pacientes foram acompanhados até o final ou que não comentaram se houve perda significativa de pacientes durante o acompanhamento dos mesmos receberam uma estrela.

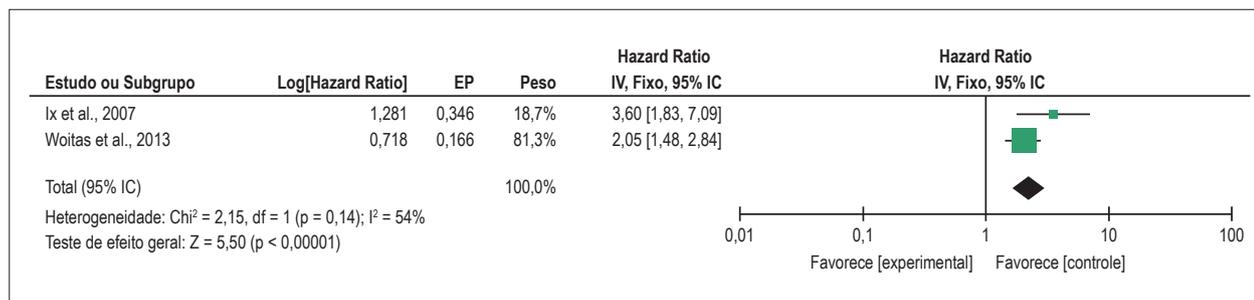


Figura 2 – Meta-análise dos estudos que avaliaram a associação entre níveis elevados de cistatina C e o risco de mortalidade por qualquer causa por meio da comparação entre o quarto e o primeiro quartis de cistatina C.

Um possível mecanismo para a associação entre níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares está relacionado ao processo aterogênico. O desenvolvimento de lesões no endotélio das artérias resulta no acúmulo de colesterol na parede das mesmas e no desenvolvimento da placa aterosclerótica.²⁵ Tem sido sugerido que catepsinas lisossomais, cuja produção é estimulada por citocinas inflamatórias, podem contribuir para a degradação da placa aterosclerótica. Como a cistatina C é capaz de inibir as catepsinas lisossomais, é possível sugerir que níveis elevados de cistatina C podem contribuir para a não degradação da placa aterosclerótica, resultando em aumento do risco de eventos cardiovasculares.^{26,27}

Outro possível mecanismo está relacionado ao fato de que a cistatina C apresenta uma maior sensibilidade para a detecção dos estágios iniciais da disfunção renal do que a creatinina sérica ou a TFG baseada na creatinina.^{28,29} Vários autores já demonstraram que a disfunção renal está associada com um aumento do risco de eventos cardiovasculares.^{30,31} Assim, é possível sugerir que pacientes que possuem função renal normal avaliada por meio da TFG baseada na creatinina ou da creatinina sérica, mas que possuem níveis elevados de cistatina C, podem apresentar disfunção renal em um estágio mais precoce, o que poderia estar associado a um maior risco de eventos cardiovasculares.

Apesar da cistatina C consistir em um marcador mais sensível para a detecção dos estágios iniciais da DRC do que a creatinina, principalmente em grupos de risco para DRC, tais como pacientes com diabetes mellitus e transplantados renais, ela possui algumas limitações.^{32,33} Doses elevadas de glicocorticoides e hipertireoidismo podem resultar em aumento dos níveis séricos de cistatina C, enquanto que o hipotireoidismo pode resultar em diminuição.³⁴ Alguns fatores, tais como idade, sexo masculino, peso corporal, tabagismo, proteína C reativa, câncer, processos inflamatórios e terapia com esteroides também podem influenciar os níveis séricos de cistatina C, limitando a sua avaliação na prática clínica.³⁵

O peso e o volume renal diminuem gradativamente entre as idades de 30 a 90 anos, resultando em um declínio natural da função renal com o aumento da idade.³⁶ Dessa forma, pacientes idosos apresentam uma menor TFG, o que pode estar associado a maiores níveis de cistatina C e a um maior risco de eventos cardiovasculares.²⁸ Como a maioria dos estudos que realizaram a análise de regressão multivariada

[66,66% (n = 4)]^{15,17,18,23} incluíram a idade nesta análise, e mesmo assim encontraram uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento dos desfechos adversos, é possível concluir que esta associação independe da idade. Cabe ressaltar que os dois estudos^{20,25} que foram incluídos na meta-análise estão compreendidos entre estes estudos que incluíram a idade na análise de regressão multivariada, indicando que a associação entre níveis elevados de cistatina C e a mortalidade por qualquer causa observada na meta-análise é independente da idade.

Todos os estudos selecionados descreveram a função renal dos pacientes como sendo normal. A TFG estimada, calculada pela fórmula MDRD, superior a 60 mL/min/1,73 m², foi utilizada como critério de função renal normal por 66,67% dos estudos e 8,33% utilizaram como critério níveis séricos de creatinina inferiores a 115 μmol/L. A TFG estimada consiste em um melhor marcador para avaliação da função renal do que a creatinina sérica, já que esta sofre interferência da massa muscular, sexo, idade, prática de atividade física e dieta. Além disso, ao contrário da TFG, a creatinina sérica não é capaz de detectar precocemente a presença de doença renal crônica, pois seus níveis aumentam somente quando a doença renal já está em estágio avançado.³¹ A inclusão de indivíduos com TFG estimada superior a 60 mL/min/1,73 m² pela maioria dos estudos, inclusive os estudos incluídos na meta-análise, reforça que a associação entre níveis elevados de cistatina C e o risco de eventos cardiovasculares ou mortalidade independe da função renal do paciente avaliada por meio da TFG estimada baseada na creatinina, a qual consiste em um marcador que apresenta boa sensibilidade para a detecção da disfunção renal nos estágios iniciais.

A imunonefelometria e a imunoturbidimetria foram os métodos mais utilizados pelos estudos [75% (n = 9)] para a dosagem laboratorial da cistatina C, sendo inclusive utilizados pelos estudos incluídos na meta-análise. Estes métodos apresentam boa precisão, especificidade, tempo hábil para resultado e quantidade mínima de amostra necessária, consistindo nos métodos de escolha para dosagem da cistatina C.^{37,38} Portanto, o emprego destes métodos pela maioria dos estudos incluídos na revisão sistemática traz uma maior confiabilidade aos resultados.

O tamanho amostral dos estudos variou de 127 a 4.663 indivíduos, sendo que em sua maioria o tamanho amostral foi superior a 400 indivíduos [58,33%

(n = 7)].^{8,15,17,18,20,23,24} O estudo⁷ que obteve o menor tamanho amostral ainda incluiu mais de 100 indivíduos, o que pode ser considerado um número significativo se o acompanhamento for realizado por tempo adequado.³⁹ Cabe ressaltar que este estudo encontrou diferença significativa entre os pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não e aqueles que não desenvolveram estes eventos.

Esta revisão sistemática apresentou algumas limitações, como a população estudada, que variou amplamente entre os estudos. Apenas um estudo²⁴ incluiu indivíduos idosos saudáveis, enquanto que a população dos demais estudos era constituída por pacientes com risco de eventos cardiovasculares,¹⁵ com STEMI e NSTEMI,^{7,16} DAC estável,^{17,18} SCA,¹⁷ pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea,¹⁹ com ICC,^{20,21} com ICC que foram submetidos a angiografia coronária,⁸ com angina estável e IAM,²² e com história de IAM que tivesse evidência angiográfica de estenose maior que 50%.²³ Essa variação pode ocasionar viés nos resultados, uma vez que o comprometimento cardiovascular variou entre as populações no início dos estudos, o que pode influenciar nos níveis de cistatina C, já que pacientes com ICC ou IAM poderiam apresentar maiores níveis de cistatina C no início do estudo do que pacientes que apenas apresentam risco de eventos cardiovasculares.²³ Como a maioria dos estudos avaliou uma população com risco de eventos cardiovasculares ou que já possui algum grau de comprometimento cardiovascular, é possível sugerir que a cistatina C consiste em um marcador interessante para avaliação do risco de eventos cardiovasculares ou mortalidade nestes grupos populacionais, podendo complementar os marcadores atualmente disponíveis.

Além da variação da população do estudo, o tempo de acompanhamento, classificação dos pacientes e os desfechos também variaram amplamente entre os estudos. O tempo de acompanhamento variou de seis meses a dez anos, sendo que três estudos (25%)^{7,16,22} acompanharam os pacientes por um período inferior a 15 meses e quatro estudos (33,33%)^{15,18,20,24} acompanharam por um período superior a nove anos. Prevaleceu entre os estudos o acompanhamento durante três a seis anos [41,67% (n = 5)].^{8,17,19,21,23} O tempo de acompanhamento deve ser adequado para o desfecho que se pretende observar, devendo ser maior para a detecção de mortalidade do que de eventos cardiovasculares. O estudo²² com menor tempo de acompanhamento (seis meses) encontrou níveis maiores de cistatina C dentre os pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais e não fatais em comparação com os pacientes que não desenvolveram estes desfechos, indicando que mesmo este menor tempo de acompanhamento foi suficiente para a detecção de ambos os desfechos e para a observação de uma associação significativa com os níveis de cistatina C. Ambos os estudos incluídos na meta-análise avaliaram o desfecho mortalidade por qualquer causa. Um deles acompanhou os pacientes por três anos e o outro por dez anos, sendo estes tempos adequados para a avaliação do desfecho.

A classificação dos pacientes para realização da análise estatística também variou bastante entre os estudos. Apenas cinco estudos (41,66%),^{8,17,18,20,23} inclusive os estudos incluídos na meta-análise, classificaram os pacientes de acordo com os quartis de cistatina C, a qual consiste na melhor classificação para se estabelecer um ponto de corte acima do qual o risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares ou mortalidade seria maior.

Apesar dessas limitações do estudo, dentre os artigos selecionados nessa revisão sistemática, 11 possuem excelente qualidade metodológica e apenas um possui boa qualidade.

Conclusão

A revisão sistemática demonstrou que há uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o risco de eventos cardiovasculares ou mortalidade em indivíduos com função renal normal. A meta-análise corroborou este resultado, demonstrando que há uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o risco de mortalidade por qualquer causa. Como os indivíduos incluídos nos estudos apresentavam função renal normal, é possível concluir que a associação entre níveis elevados de cistatina C e o risco de eventos cardiovasculares ou mortalidade independe da presença de disfunção renal avaliada por meio da TFG baseada na creatinina sérica. Portanto, a cistatina C é em um marcador bastante interessante para avaliação do risco de eventos cardiovasculares ou mortalidade, especialmente em populações com risco de eventos cardiovasculares ou que já possuem algum grau de comprometimento cardiovascular, podendo complementar os marcadores atualmente disponíveis.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Einwoegerer CF, Domingueti CP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Domingueti CP.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Organização Pan Americana de Saúde. (OPAS-OMS). [Internet]. [Acesso em 2018 abr 10]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=839
2. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003;10(4):S1-10.
3. Bi M, Huang Z, Li P, Cheng C, Huang Y, Chen W. The association between elevated cystatin C levels with myocardial infarction: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(11):20540-7.
4. Wang M, Zhang L, Yue R, You G, Zeng R. Significance of cystatin C for early diagnosis of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Med Sci Monit.* 2016;22:2956-61.
5. Lameire N, Vanholder R, Biesen WV, Benoit D. Acute kidney injury in critically ill cancer patients: an update. *Crit Care.* 2016;20(1):209.
6. Bongartz LG, Cramer MJ, Braam B. The cardiorenal connection. *Hypertension.* 2004;43(4):e14.
7. Abid L, Charfeddine S, Kammoun S, Turki M, Ayedi F. Cystatin C: a prognostic marker after myocardial infarction in patients without chronic kidney disease. *J Saudi Heart Assoc.* 2016;28(3):144-51.
8. Dupont M, Wu Y, Hazen SL, Tang WH. Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events. *Circ Heart failure.* 2012;5(5):602-9.
9. Li R, Hao P, Chen Y, Zhang Y. Association of cystatin C level and cardiovascular prognosis for patients with preexisting coronary heart disease: a meta-analysis. *Chin Sci Bulletin.* 2014;59(5-6):539-45.
10. Bi M, Huang Z, Li P, Cheng C, Huang Y, Chen W. The association between elevated cystatin C levels with myocardial infarction: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(11):20540-7.
11. Lee M, Saver JL, Huang WH, Chow J, Chang KH, Ovbiagele B. Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk populations: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(6):675-83.
12. Luo J, Wang LP, Hu HF, Zhang L, Li YL, Ai LM, et al. Cystatin C and cardiovascular or all-cause mortality risk in the general population: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2015 Oct 23;450:39-45.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
14. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analysis [Internet]. [Access in 2017 Sep 1]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
15. Bansal N, Lin F, Vittinghoff E, Peralta C, Lima J, Kramer H, et al. Estimated GFR and subsequent higher left ventricular mass in young and middle-aged adults with normal kidney function: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(2):227-34.
16. García Acuña JM, González-Babarro E, Grigorian Shamagian L, Peña-Gil C, Vidal Pérez R, López-Lago AM, et al. Cystatin C provides more information than other renal function parameters for stratifying risk in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(5):510-9.
17. Keller T, Martina CM, Lubos E, Nicaud V, Wild SP, Rupprecht HJ, et al. Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J.* 2009;30(3):314-20.
18. Woitas RP, Kleber ME, Meinitzer A, Grammer TB, Silbernagel G, Pilz Stefan, et al. Cystatin C is independently associated with total and cardiovascular mortality in individuals undergoing coronary angiography. The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Atherosclerosis.* 2013;229(2):541-8.
19. Sai E, Shimada K, Miyauchi K, Masaki Y, Kojima T, Miyazaki T, et al. Increased cystatin C levels as a risk factor of cardiovascular events in patients with preserved estimated glomerular filtration rate after elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Heart Vessels.* 2016;31(5):694-701.
20. Alehagen U, Dahlström U, Lindahl TL. Cystatin C and NT-proBNP, a powerful combination of biomarkers for predicting cardiovascular mortality in elderly patients with heart failure: results from a 10-year study in primary care. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(4):354-60.
21. Gao C, Zhong L, Gao Y, Li X, Zhang M, Wei S. Cystatin C levels are associated with the prognosis of systolic heart failure patients. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(11):565-71.
22. Ge C, Ren F, Lu S, Ji F, Chen X, Wu X. Clinical prognostic significance of plasma cystatin C levels among patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol.* 2009;32(11):644-8.
23. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of Cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease data from the Heart and Soul Study. *Circulation.* 2007;115(2):173-9.
24. Koenig W. Is elevated cystatin C a predictor of cardiovascular risk in elderly people without chronic kidney disease? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4(2):76-7.
25. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica.* 12ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 870-1.
26. Liu J, Sukhova GK, Sun JS, Xu WH, Libby P, Shi GP. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(8):1359-66.
27. Eriksson P, Jones KG, Brown LC, Greenhalgh RM, Hamsten A, Powell JT. Genetic approach to the role of cysteine proteases in the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg.* 2004;91(1):86-9.
28. Prates AB, Amaral FB, Vacaro MZ, Gross JL, Camargo JL, Silveiro SP. Glomerular filtration evaluation employing serum cystatin C measurement. *J Bras Nefrol.* 2013;35(1):48-56.
29. Gabriel IC, Nishida SK, Kirsztajn GM. [Serum cystatin C: a practical alternative for renal function evaluation?] *J Bras Nefrol.* 2011;33(2):261-7.
30. Moura RS. Cistatina C em pacientes com hipertensão arterial essencial: Avaliação da função renal e correlação com fatores de risco cardiovascular [Dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2010.
31. Porto JR, Gomes KB, Fernandes AP, Domingueti CP. Avaliação da função renal na doença renal crônica. *RBAC.* 2017;49(1):26-35.
32. Pucci L, Triscorna S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem.* 2007;53(3):480-8.
33. Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, et al. Plasma cystatin C is superior to 24 h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem.* 2000;46(8 Pt 1):1206-7.

34. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research. *Clin Biochem.* 2005;38(1):1-8.
35. Macissac RJ, Premaratne E, Jerums G. Estimating glomerular filtration rate in diabetes using serum cystatin C. *Clin Biochem Rev.* 2011;32(2):61-7.
36. Abreu PF, Sesso RC, Ramos LR. Aspectos renais no idoso. *J Bras Nefrol.* 1998;20(2):158-65.
37. Neri LA, Mendes ME, Neto ED, Sumita NM, Medeiros FS. Determinação de cistatina C como marcador de função renal. *J Bras Patol Med Lab.* 2010;46(6):443-53.
38. Soares JL, Rosa DD, Leite VR, Pasqualotto AC. Métodos diagnósticos: consulta rápida. 2ª. ed. Porto Alegre: Artmed; 2012.
39. Marotti J, Galhardo AP, Furuyama RJ, Pigozzo MN, Campos TN, Laganá DC. Amostragem em pesquisa clínica: tamanho da amostra. *Rev Odont Univ Cid São Paulo.* 2008;20(2):186-94.

