

Correlação entre a Cistatina C Sérica e Marcadores de Aterosclerose Subclínica em Pacientes Hipertensos

Correlation Between Serum Cystatin C and Markers of Subclinical Atherosclerosis in Hypertensive Patients

Francisco das Chagas Monteiro Junior^{1,2}, Pedro Antônio Muniz Ferreira², José Aldemir Teixeira Nunes², Cacionor Pereira da Cunha Júnior², Ronald Lopes Brito², João Henrique Almeida Costa², José Ribamar Oliveira Lima², Joyce Santos Lages², Natalino Salgado Filho², Valter Correia de Lima¹

Universidade Federal de São Paulo¹, São Paulo, SP; Universidade Federal do Maranhão, São Luís², MA - Brasil

Resumo

Fundamento: A cistatina C sérica (s-CC), um marcador endógeno da função renal, tem sido proposta também como um marcador de risco cardiovascular. No entanto, ainda não está estabelecido se se trata de um marcador direto de aterosclerose, independentemente da função renal.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi correlacionar a s-CC com dois marcadores substitutos de aterosclerose subclínica.

Métodos: Trata-se de um estudo transversal envolvendo 103 pacientes hipertensos ambulatoriais, de meia idade ($57,49 \pm 11,7$ anos), sendo 60 do sexo feminino (58,25%) e a maioria com função renal preservada. A s-CC foi correlacionada com a espessura mediointimal carotídea (EMIC) e a dilatação mediada por fluxo de artéria braquial (DMF), ambas avaliadas por ultrassonografia, bem como com o clearance de creatinina medido e fatores de risco cardiovascular estabelecidos.

Resultados: A s-CC não se correlacionou significativamente nem com a EMIC ($r = -0,024$, $p = 0,84$) nem com a DMF ($r = -0,050$ e $p = 0,687$), e não foi observada também associação significativa com fatores de risco convencionais nem marcadores inflamatórios. Na análise univariada, a s-CC se correlacionou com o clearance de creatinina medido ($r = -0,498$, $p < 0,001$), idade ($r = 0,408$, $p < 0,001$), microalbuminúria ($r = 0,291$, $p = 0,014$), ácido úrico ($r = 0,391$, $p < 0,001$), relação E/e' ($r = 0,242$, $p = 0,049$) e escore de Framingham ($r = 0,359$, $p = 0,001$). No entanto, após análise de regressão múltipla, apenas a associação com o clearance de creatinina medido permaneceu significativa ($r = -0,491$, $p < 0,001$).

Conclusão: Em pacientes hipertensos ambulatoriais de meia idade, a s-CC se correlacionou com o clearance de creatinina medido, como esperado, mas não foi observada associação com marcadores de aterosclerose nem com fatores de risco cardiovascular estabelecidos. (Arq Bras Cardiol 2012;99(4):899-906)

Palavras-chave: Cistatina C; aterosclerose subclínica; hipertensão; creatinina.

Abstract

Background: Serum cystatin C (s-CC), an endogenous marker of kidney function, has also been proposed as a cardiovascular risk marker. However, it is unknown whether it is a direct marker of atherosclerosis, independently of kidney function.

Objective: The aim of this study was to correlate s-CC with two surrogate markers of subclinical atherosclerosis.

Methods: This is a cross-sectional study involving 103 middle-aged (57.49 ± 11.7 years) hypertensive outpatients, being 60 female (58.25%), most with preserved kidney function. S-CC was correlated with carotid intima media thickness (IMT) and flow-mediated dilation of brachial artery (FMD), both assessed by ultrasound, as well as with measured creatinine clearance and established cardiovascular risk factors.

Results: S-CC was neither significantly correlated with IMT ($r = -0.024$; $p = 0.84$) nor with FMD ($r = -0.050$ and $p = 0.687$) and no significant association was observed with conventional risk factors and inflammatory markers. In univariate analysis, s-CC was correlated with measured creatinine clearance ($r = -0.498$; $p < 0.001$), age ($r = 0.408$; $p < 0.001$), microalbuminuria ($r = 0.291$; $p = 0.014$), uric acid ($r = 0.391$; $p < 0.001$), ratio E/e' ($r = 0.242$; $p = 0.049$) and Framingham score ($r = 0.359$; $p = 0.001$). However, after multiple regression analysis, only the association with measured creatinine clearance remained significant ($r = -0.491$; $p < 0.001$).

Conclusion: In middle-aged hypertensive outpatients, s-CC correlated with measured creatinine clearance, as expected, but no association was observed with markers of atherosclerosis neither with established cardiovascular risk factors. (Arq Bras Cardiol 2012;99(4):899-906)

Keywords: Cystatin C; subclinical atherosclerosis; hypertension; creatinine.

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

Correspondência: Francisco das Chagas Monteiro Junior •

Rua Santa Luzia, 27, Calhau. CEP 65067-460, São Luís, MA - Brasil

E-mail: francchagas@cardiol.br, monteirojr@elo.com.br

Artigo recebido em 17/11/11; revisado em 17/11/11; aceito em 17/01/12.

Introdução

A s-CC, um novo marcador endógeno da função renal, tem sido proposta também como um marcador de risco cardiovascular¹. Trata-se de um membro da superfamília dos inibidores das cisteíno-proteases, produzidas por todas as células nucleadas. Devido ao seu baixo peso molecular, é livremente filtrada através dos glomérulos renais e quase completamente reabsorvida e catabolizada nos túbulos, sem sofrer secreção tubular, características que a tornam mais sensível e acurada que a creatinina².

Muitos estudos têm demonstrado associação entre esta proteína sérica e vários fatores e marcadores de risco cardiovascular estabelecidos^{1,3-9}, incidência de eventos coronarianos^{10,11} e insuficiência cardíaca^{12,13}, e, mais importante, o risco de morte cardiovascular, particularmente em idosos¹⁴⁻¹⁶.

Alguns autores têm argumentado que, como a cistatina C está envolvida no catabolismo protéico, inibindo proteases elastolíticas, as quais se encontram aumentadas em processos degenerativos e inflamatórios como a aterosclerose, ela poderia funcionar como marcador direto do próprio processo aterogênico^{1,10,17}.

No entanto, até o presente momento, não se sabe se a s-CC é meramente um melhor marcador da função renal, a qual estaria verdadeiramente implicada no risco cardiovascular, ou se poderia ser considerada um marcador direto da aterosclerose, independentemente da função renal¹⁸.

Assim, o presente estudo teve como objetivo correlacionar os níveis de s-CC, em pacientes hipertensos sem doença cardiovascular manifesta, com dois marcadores substitutos de aterosclerose subclínica ao mesmo tempo, quais sejam, a EIMC e a DMF, bem como com fatores de risco tradicionais e marcadores inflamatórios.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal envolvendo pacientes hipertensos ambulatoriais atendidos em um serviço universitário, escolhidos aleatoriamente. Foram considerados critérios de exclusão para a pesquisa: história de doença tireoideana e/ou uso corrente de tiroxina, macroproteinúria (≥ 300 mg/24 horas), uso corrente de agentes anti-inflamatórios ou proteína C-reativa de alta sensibilidade > 10 mg/L e história e/ou evidência clínica de doença aterosclerótica.

Todos os participantes foram submetidos a anamnese estruturada, incluindo a busca de fatores de risco cardiovascular, e exame físico, que incluiu medida da circunferência da cintura, peso e altura. O índice de massa corporal foi calculado como peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros (kg/m^2). A pressão arterial foi definida como a média das últimas duas de três medições, com esfigmomanômetro de mercúrio, tomadas a intervalos ≥ 2 minutos, após os participantes terem ficado sentados por, no mínimo, 5 minutos. O tabagismo foi definido como o consumo atual de ≥ 1 cigarro/dia. Os participantes que relataram praticar < 30 minutos três vezes por semana de exercício físico foram considerados sedentários.

Amostras de sangue venoso, em jejum (12 horas), foram coletadas e os parâmetros bioquímicos foram determinados por analisador automático. As seguintes medidas foram obtidas: glicose, ureia, creatinina, potássio, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicerídeos, contagem de leucócitos, ácido úrico, proteína C-reativa de alta sensibilidade, fibrinogênio e s-CC. Cada participante coletou a própria urina durante 24 horas para determinação de microalbuminúria e depuração de creatinina. A proteína C-reativa de alta sensibilidade e a microalbuminúria foram determinadas por imunoturbidimetria. O clearance de creatinina medido ajustado para a superfície corporal foi usado como índice da taxa de filtração glomerular, a qual foi considerada baixa quando < 60 mL/min/1,73m². O clearance de creatinina foi também estimado pelas fórmulas de Cockcroft-Gault e Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD)¹⁹. A s-CC foi medida por imunonefelometria de partículas recobertas (N Latex Cystatin C, Dade Behring) utilizando-se o nefelômetro BNII. A faixa de detecção do ensaio é 0,195 a 7,330 mg por litro, sendo a faixa de normalidade relatada para pessoas saudáveis de 0,53 a 0,95 mg por litro¹⁴.

O diagnóstico de diabetes melito foi definido mediante a ocorrência de qualquer dos seguintes critérios: glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, uso corrente de medicação hipoglicemiante e glicose de 2h ≥ 200 mg/dL em teste oral de tolerância à glicose. Foram rotulados como dislipidêmicos os indivíduos que relatavam o uso de hipolipemiantes ou que apresentavam valores de taxas lipídicas plasmáticas anormais, definidas como LDL-colesterol ≥ 160 mg/dL, HDL-colesterol < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres e/ou triglicérides ≥ 150 mg/dL²⁰.

O risco individual absoluto de doença arterial coronariana em 10 anos foi estimado por meio do escore de Framingham²⁰. A síndrome metabólica foi identificada de acordo com os critérios da Federação Internacional de Diabetes²¹. Todos os participantes foram submetidos a ecocardiograma transtorácico, bem como a medida da EIMC e avaliação da DMF de artéria braquial utilizando-se equipamentos de ultrassom Doppler de alta resolução da marca General Electric. Os exames foram realizados por dois operadores experientes, cegos para os achados clínicos e laboratoriais dos pacientes.

Os exames ecocardiográficos foram realizados utilizando-se um transdutor de 3,5 MHz. A massa ventricular esquerda (g) foi estimada pela fórmula de Devereux e Reichek e o índice de massa ventricular esquerda foi calculado dividindo-se a massa ventricular esquerda pela superfície corporal (g/m^2). A hipertrofia ventricular esquerda foi definida como um aumento do índice de massa ventricular esquerda > 115 g/m^2 em homens e > 95 g/m^2 em mulheres²². A fração de ejeção ventricular esquerda foi estimada pelo método de Teichholz e foi usada como parâmetro da função sistólica do ventrículo esquerdo²². A função diastólica do ventrículo esquerdo foi avaliada pela razão E/e' (velocidade de fluxo diastólico transmitral precoce dividida pela velocidade de deslocamento da porção lateral do anel mitral também no início da diástole, obtida do Doppler tecidual), que tem sido utilizada para estimar a pressão de enchimento ventricular esquerda²³.

Um transdutor linear de 7,5 MHz, com intervalo de frequências de 7-10 MHz, foi usado para medir a EMI de carótida comum. A medida da espessura foi realizada na parede posterior da artéria, 1 cm proximalmente à sua bifurcação, como a distância entre duas linhas ecogênicas correspondentes às interfaces lúmen-intima e média-adventícia de parede arterial, de acordo com recomendações vigentes²⁴. Considerou-se normal uma EMIc ≤ 1 mm.

Um transdutor linear de 10 MHz foi utilizado para avaliar a DMF da artéria braquial, de acordo com técnica publicada anteriormente²⁵. Após avaliação do diâmetro basal da artéria braquial direita (D1), um manguito era inflado até 50 mmHg acima da pressão arterial sistólica do participante, para ocluir a artéria, e mantido insuflado durante 5 minutos. Imagens da artéria braquial direita eram então obtidas 60-90 segundos após a deflação do manguito e o diâmetro da artéria era medido novamente (D2), em diástole. A DMF (%) foi calculada pela fórmula $D2-D1/D1 \times 100$ e adotada como estimativa da função endotelial. Valores normais aceitáveis variam de 10 a 15%²⁵.

A associação entre níveis de s-CC (mg/L), utilizada como variável contínua ou categórica ($<$ ou \geq percentil 50), e cada uma das seguintes variáveis foi pesquisada: idade (anos); tabagismo (sim/não); diabetes melito (sim/não); sedentarismo (sim/não); circunferência da cintura (cm); índice de massa corporal (kg/m^2); pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg); colesterol total (mg/dL); colesterol HDL (mg/dL); colesterol LDL (mg/dL); triglicérides (mg/dL); glicemia (mg/dL); hemoglobina glicosilada (%); ureia (mg/dL); creatinina (mg/dL); clearance de creatinina medido ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$); clearance de creatinina estimado pelas fórmulas de Cockcroft-Gault e MDRD ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$); ácido úrico (mg/dL); microalbuminúria ($\text{mg}/24 \text{ h}$); proteína C-reativa de alta sensibilidade (mg/dL); fibrinogênio (mg/dL); fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%); relação E/e'; índice de massa ventricular esquerda (g/m^2); DMF (%); EMIc (mm); escore de Framingham (%) e síndrome metabólica (sim/não).

O projeto foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes.

As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem (%) e as variáveis contínuas, como média \pm desvio padrão (DP). Para comparação de médias foi utilizado o teste *t* de Student, e de variáveis categóricas, o teste do qui-quadrado (χ^2). O coeficiente de correlação de Pearson, ou coeficiente de Spearman para variáveis não paramétricas, foi calculado para analisar a associação entre duas variáveis contínuas, adotando-se um intervalo de confiança de 95%. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o pacote estatístico SPSS para Windows, versão 16.0. Valores bicaudais de $p < 0,05$ foram considerados como expressando uma associação estatisticamente significativa. Associações que apresentaram $p < 0,10$ na análise univariada foram incluídas no modelo de análise de regressão múltipla final.

Resultados

Cento e três pacientes hipertensos ambulatoriais foram recrutados para esta pesquisa, com uma média de idade

de $57,49 \pm 11,7$ anos e predomínio do sexo feminino e não brancos. A amostra foi caracterizada também por um clearance de creatinina medido médio dentro do intervalo normal, observando-se uma taxa de filtração glomerular $< 60 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ em menos de 1/5 dos participantes. Os dados clínicos e laboratoriais da amostra do estudo são apresentados na Tabela 1.

Em relação à avaliação de risco, observou-se um escore de Framingham médio de $9,0 \pm 8,4\%$, sendo 58,9% dos participantes classificados como de baixo, 25%, como de médio e 16%, como de alto risco. A média de s-CC foi de

Tabela 1 – Características basais da população estudada (n = 103)

Idade, média (\pm DP), anos	57,49 (11,7)
Mulheres, n (%)	60 (58,2)
Não brancos, n (%)	66 (64,1)
Tabagistas, n (%)	10 (9,8)
Fisicamente inativos, n (%)	44 (42,7)
Diabetes melito, n (%)	17 (16,5)
História familiar de doença coronariana prematura, n (%)	50 (48,5)
Índice de massa corporal, média (\pm DP), Kg/m^2	28,0 (5,0)
Circunferência da cintura, média (\pm DP), cm	
Homens	92,9 (9,6)
Mulheres	92,5 (10,0)
Síndrome metabólica, n (%)	53 (51,5)
Dislipidemia, n (%)	75 (72,8)
Pressão arterial sistólica, média (\pm DP), mmHg	145,9 (21,7)
Pressão arterial diastólica, média (\pm DP), mmHg	87,0 (12,7)
Uso de agentes anti-hipertensivos, n (%)	100 (97,0)
Colesterol total, média (\pm DP), mg/dL	206,0 (44,3)
Colesterol HDL, média (\pm DP), mg/dL	
Homens	42,5 (9,3)
Mulheres	48,9 (11,8)
Colesterol LDL, média (\pm DP), mg/dL	132,8 (38,3)
Triglicérides, média (\pm DP), mg/dL	153,05 (66,0)
Creatinina, média (\pm DP), mg/dL	0,84 (0,22)
Clearance de creatinina, média (\pm DP), $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$	
Medido	94,8 (43,3)
Estimado pela fórmula de Cockcroft-Gault	88,36 (30,28)
Estimado pela fórmula MDRD	95,5 (26,25)
Clearance de creatinina medido $< 60 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$, n (%)	19 (18,4)
Glicose, média (\pm DP), mg/dL	103,15 (26,0)
Ureia, média (\pm DP), mg/dL	30,25 (9,4)
EMlc, média (\pm DP), mm	1,06 (0,22)
EMlc alta, n (%)	46 (44,6)
Índice de massa ventricular esquerda, média (\pm DP), g/m^2	103,55 (26,17)
Hipertrofia ventricular esquerda, n (%)	52 (50,48)

0,75 ± 0,16 mg/L, com uma distribuição normal, sendo significativamente maior no sexo masculino (0,80 ± 0,15 vs. 0,72 ± 0,16 mg/L, $p = 0,039$), sem diferença entre brancos e não brancos (0,78 ± 0,16 vs. 0,73 ± 0,15 mg/L, $p = 0,15$). Foi observada uma correlação significativa com a idade ($r = 0,408$, $p < 0,001$) e uma tendência em relação ao índice de massa corporal ($r = -0,193$, $p = 0,091$).

Como se pode observar na Tabela 2, a s-CC apresentou correlação significativa com todos os outros parâmetros da função renal. A correlação inversa entre a s-CC e o clearance de creatinina medido, considerado como o marcador de referência da taxa de filtração glomerular neste estudo, permaneceu significativa mesmo após o ajuste para idade ($r = -0,369$, $p = 0,001$), sexo ($r = -0,412$, $p < 0,001$), raça ($r = -0,419$, $p < 0,001$), índice de massa corporal ($r = -0,383$, $p = 0,001$) e todas essas variáveis em conjunto ($r = -0,365$, $p = 0,002$). Como mostrado na Tabela 3, todos os outros parâmetros estimados de função renal, exceto a ureia, foram também correlacionados significativamente com o clearance de creatinina medido.

Nenhuma associação significativa foi observada entre os níveis da s-CC e diabetes melito ($p = 0,915$), tabagismo ($p = 0,881$), sedentarismo ($p = 0,115$), dislipidemia ($p = 0,865$) e síndrome metabólica ($p = 0,526$).

Foi observada uma forte correlação inversa entre os dois marcadores de aterosclerose subclínica avaliados neste trabalho, EIMc e DMF de artéria braquial ($r = -0,480$, $p < 0,001$). No entanto, conforme mostrado na Tabela 4, a s-CC não se correlacionou significativamente com nenhum destes marcadores. Da mesma forma, não houve correlação com os marcadores inflamatórios estudados aqui, ou seja, a contagem de leucócitos, a proteína C-reativa de alta sensibilidade e o fibrinogênio. Por outro lado, a s-CC se

correlacionou de forma significativa com a microalbuminúria, o ácido úrico, a relação E/e' e o escore de Framingham.

Após a análise de regressão linear múltipla, no entanto, incluindo todas as associações com $p < 0,10$, apenas a correlação com o clearance de creatinina medido permaneceu significativa, sendo observada uma significância limítrofe para a associação com o ácido úrico (Tabela 5).

Discussão

No presente estudo avaliamos pacientes hipertensos ambulatoriais sem doença cardiovascular manifesta, predominantemente de meia-idade, com função renal preservada e classificados como de risco baixo e médio, de acordo com o escore de Framingham. Essas características correspondem a um perfil de paciente comumente encontrado na prática clínica diária, para o qual ainda há incerteza sobre a avaliação de risco.

Como esperado, a s-CC correlacionou-se significativamente com todos os parâmetros avaliados da função renal, incluindo o clearance de creatinina medido. Tomando o clearance de creatinina medido como referência, o desempenho da s-CC foi aproximadamente equivalente ao da fórmula de Cockcroft-Gault. No entanto, como o clearance de creatinina, mesmo medido, não pode ser considerado um *gold standard* na avaliação da função renal, é possível que a sensibilidade da s-CC esteja sendo subestimada nesta análise.

Nesta pesquisa, a s-CC não se correlacionou significativamente com marcadores de aterosclerose, marcadores inflamatórios, índice de massa ventricular esquerda, nem com fatores de risco tradicionais, exceto a idade. Por outro lado, as associações significativas observadas com ácido úrico, microalbuminúria, relação E/e' e escore de

Tabela 2 – Correlação univariada entre a s-CC e parâmetros convencionais da função renal

Variável	valor de r	valor de p
Ureia	0,507	< 0,001
Creatinina	0,515	< 0,001
Clearance de creatinina medido	- 0,498	< 0,001
Clearance de creatinina estimado por:		
Fórmula de Cockcroft- Gault	- 0,518	< 0,001
Fórmula MDRD	- 0,520	< 0,001

Tabela 3 – Correlação entre os diferentes parâmetros da função renal estimados e o clearance de creatinina medido

Variável	valor de r	valor de p
Cistatina C	- 0,498	< 0,001
Ureia	- 0,111	0,304
Creatinina	- 0,388	< 0,001
Fórmula de Cockcroft-Gault	0,487	< 0,001
Fórmula MDRD	0,385	< 0,001

Artigo Original

Tabela 4 – Correlação univariada entre s-CC e diferentes variáveis contínuas, clínicas e laboratoriais, avaliadas

Variável	valor de r	valor de p
Pressão arterial sistólica	0,211	0,064
Pressão arterial diastólica	0,086	0,455
Circunferência da cintura	- 0,052	0,655
Glicose	- 0,026	0,817
Hemoglobina glicosilada	0,071	0,552
Microalbuminúria	0,291	0,014
Ácido úrico	0,391	< 0,001
Potássio	0,095	0,446
Contagem de leucócitos	0,047	0,685
Proteína C-reativa de alta sensibilidade	- 0,139	0,228
Fibrinogênio	0,123	0,339
Colesterol total	0,008	0,945
HDL-colesterol	0,040	0,729
Colesterol LDL	- 0,087	0,462
Triglicerídeos	0,152	0,184
Índice de massa ventricular esquerda	0,026	0,824
Relação E/e'	0,242	0,049
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo	0,003	0,981
EMI c	- 0,024	0,844
DMF de artéria braquial	- 0,050	0,687
Escore de Framingham	0,359	0,001

Tabela 5 – Resultados da regressão linear múltipla, incluindo todas as associações com p < 0,10

Variável	valor de β	valor de p
Clearance de creatinina medido	- 0,491	< 0,001
Ácido úrico	0,229	0,059
Idade	0,111	0,377
Microalbuminúria	- 0,115	0,343
Relação E/e'	0,066	0,594
Escore de Framingham	0,002	0,990
Índice de massa corporal	- 0,032	0,805
Pressão arterial sistólica	0,029	0,811

Framingham, bem como com idade, desapareceram após a análise de regressão múltipla, permanecendo significativa apenas a correlação com o clearance de creatinina medido.

EMIC e DMF de artéria braquial têm sido consideradas, respectivamente, marcadores estrutural e funcional de aterosclerose subclínica²⁶⁻²⁹. Como esperado, no presente estudo foi observada uma forte correlação linear inversa entre estes dois marcadores, corroborando o fato de que eles refletem diferentes aspectos de um mesmo processo fisiopatológico. Os poucos estudos que procuraram correlacionar a s-CC

com estes marcadores têm relatado achados conflitantes. Enquanto dois pequenos estudos transversais envolvendo pacientes hipertensos de meia-idade reportaram correlação significativa entre s-CC e EMIC^{3,30}, estudos transversais maiores não confirmaram este achado, nem em indivíduos de meia-idade com função renal preservada^{4,31}, nem em idosos com disfunção renal discreta a moderada³². O estudo australiano conduzido por Potter e cols.³³ foi o único, antes do nosso, a correlacionar s-CC com EMI e DMF, ao mesmo tempo. Na verdade, trata-se de uma análise transversal de um

subgrupo de idosos com acidente vascular cerebral (n = 173) participantes do *Vitamins to Prevent Stroke Trial* (VITATOPS trial), cujo objetivo principal foi avaliar o efeito da diminuição da homocisteína, mediante a suplementação com vitaminas B, na redução da incidência de eventos vasculares maiores. Os autores não observaram nenhuma correlação com a EMIc; no que diz respeito à DMF, eles encontraram uma correlação significativa, mas claramente influenciada pela função renal.

Em suma, nossos achados corroboram o papel da s-CC como marcador de função renal, mas não demonstram associação independente com marcadores de aterosclerose nem com fatores de risco estabelecidos. Assim, com base em nossos resultados, bem como nos de outros, acreditamos que a associação amplamente relatada entre s-CC e risco cardiovascular esteja ligada fundamentalmente ao seu papel como marcador de função renal, e rejeitamos, em princípio, a hipótese de que ela poderia refletir de forma independente um dano vascular intrínseco e, conseqüentemente, o próprio processo aterogênico.

Entre outros autores, o papel postulado da s-CC como marcador de inflamação e aterosclerose tem sido controverso também. Apesar de haver inúmeras publicações relatando associação significativa entre s-CC e vários marcadores inflamatórios^{1,5-8,10,14,34-36}, ainda não foi estabelecido se essa associação é independente da função renal. Singh e cols.³⁶, por exemplo, numa análise transversal da coorte de idosos *Heart and Soul Study*, verificaram que a correlação significativa observada entre s-CC e proteína C-reativa de alta sensibilidade e fibrinogênio simplesmente desapareceu após ajuste para o clearance de creatinina medido. Se considerarmos que a insuficiência renal em si, mesmo leve, está associada à elevação de marcadores inflamatórios, a s-CC poderia simplesmente refletir, com maior sensibilidade do que a creatinina ou o clearance de creatinina estimado, essa associação.

No que diz respeito à sua associação com marcadores de aterosclerose, além dos resultados divergentes em relação à EMIc e à DMF, incluindo o nosso, deve-se acrescentar a ausência de associação significativa com calcificação coronária, avaliada por tomografia computadorizada, demonstrada em análise transversal do grande *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA)⁶. Da mesma forma, foi relatada por alguns autores^{3,4,8} uma correlação significativa com microalbuminúria, a qual, no entanto, não foi confirmada em outro estudo⁷.

Na coorte européia *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction* (PRIME study), que incluiu apenas homens saudáveis de meia-idade, a s-CC se associou de forma significativa com a ocorrência do primeiro evento coronariano, independentemente dos fatores de risco clássicos, mas a significância da associação desapareceu após ajuste para proteína C-reativa de alta sensibilidade³⁵.

Em uma coorte publicada recentemente, o estudo Tromsø, que abordou uma população geral, envolvendo mais de 6 mil homens e mulheres adultos, a s-CC foi fator de risco para mortalidade por todas as causas em mulheres, mas não se associou de forma independente com a ocorrência de infarto do miocárdio, fatal e não fatal, nem acidente vascular cerebral

isquêmico na população total³⁷. Mesmo nas grandes coortes de idosos, em que a s-CC apresentou forte correlação com a mortalidade cardiovascular, a sua associação especificamente com eventos ateroscleróticos, ou seja, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, não ficou definida, tendo sido demonstrada no *Cardiovascular Health Study*¹⁴, mas não no *Health ABC*¹⁵. Os autores do estudo *Health ABC* especulam que indivíduos com insuficiência renal, mesmo leve ou moderada, podem ter um risco desproporcionalmente maior de eventos fatais do que de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral não fatais. Isto pode ser devido à maior incidência de arritmias ventriculares e morte súbita neste cenário, não necessariamente associadas a eventos ateroscleróticos, uma vez que esses indivíduos têm uma maior prevalência de anormalidades estruturais do sistema de condução, fibrose e hipertrofia miocárdicas, disfunção ventricular e insuficiência cardíaca¹⁵. Assim, a aparente superioridade da s-CC sobre a avaliação da função renal baseada na creatinina, em relação à predição de risco cardiovascular, como demonstrado nestas coortes, poderia ser fundamentalmente devida à sua maior sensibilidade para detectar menores graus de insuficiência renal, a qual seria o verdadeiro preditor de risco cardiovascular. Corroborando o exposto, em pacientes com doença renal crônica avançada, Menon e cols.³⁸ demonstraram que o poder da s-CC em relação à predição de risco cardiovascular não foi claramente superior ao da taxa de filtração glomerular medida com iotalamato.

Por outro lado, é possível que quando ocorre lesão miocárdica, situação em que há intensa remodelação da matriz extracelular, os níveis de s-CC mantenham correlação com a extensão da lesão e, conseqüentemente, com o risco futuro de eventos cardíacos. É que, nessa situação particular, há um grande aumento de proteases elastolíticas, que pode ser contrabalançado pela elevação do seu principal inibidor natural, a cistatina C. Isto poderia provavelmente explicar a capacidade preditiva da s-CC, em relação a eventos cardíacos secundários, independentemente da função renal, em pacientes com síndrome coronariana recente, a maioria com infarto agudo do miocárdio, conforme demonstrado por Koenig e cols.¹⁰, bem como a sua ausência em portadores de doença coronariana crônica estável, como relatado pelo *Heart and Soul Study*³⁹. A mesma explicação poderia ser proposta para a associação entre a s-CC e o risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca, uma condição caracterizada também por intensa remodelação da matriz extracelular⁴⁰.

Como dito anteriormente, o papel da s-CC como marcador independente de aterosclerose parece não estar ainda estabelecido, um ponto de vista que tem sido endossado por alguns dos principais pesquisadores nessa área^{1,39}. Assim, acreditamos que a insuficiência renal, mesmo leve, seja o verdadeiro preditor de risco cardiovascular, e a s-CC, apenas um marcador mais sensível desse comprometimento.

Finalmente, este estudo foi limitado por seu desenho transversal. Além disso, como foi avaliado um perfil específico de pacientes, nossos resultados não podem ser automaticamente extrapolados para a população geral. Em contrapartida, nosso trabalho apresenta alguns aspectos positivos que devem ser salientados. Que seja do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a correlacionar a

s-CC com estes dois marcadores de aterosclerose subclínica ao mesmo tempo em indivíduos sem doença cardiovascular manifesta. Além disso, nós correlacionamos a s-CC também com marcadores inflamatórios, microalbuminúria em urina de 24 horas e índice de massa ventricular esquerda, além dos fatores de risco tradicionais, bem como trabalhamos com o clearance de creatinina medido, em vez do estimado.

Conclusão

Em pacientes hipertensos ambulatoriais de meia idade, a maioria com a função renal preservada, a s-CC se correlacionou com o clearance de creatinina medido, como esperado, mas não com dois marcadores de aterosclerose, nem com fatores de risco cardiovascular estabelecidos.

Referências

1. Keller CR, Odden MC, Fried LF, Newman AB, Angleman S, Green CA, et al. Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: the health, aging, and body composition study. *Kidney Int.* 2007;71(3):239-44.
2. Dharmidharka VR, Kwan C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):221-6.
3. Watanabe S, Okura T, Liu J, Miyoshi K, Fukuoka T, Hiwada K, et al. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 2003;26(11):895-9.
4. Rodondi N, Yerly P, Gabriel A, Riesen WF, Burnier M, Paccaud F, et al. Microalbuminuria, but not cystatin C, is associated with carotid atherosclerosis in middle-aged adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(4):1107-14.
5. Larsson A, Helmersson J, Hansson LO, Basu S. Serum cystatin C is associated with other cardiovascular risk markers and cardiovascular disease in elderly men. *Int J Cardiol.* 2008;125(2):263-4.
6. Ix JH, Katz R, Kestenbaum B, Fried LF, Kramer H, Stehman-Breen C, et al. Association of mild to moderate kidney dysfunction and coronary calcification. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(3):579-85.
7. Rodilla E, Costa JA, Pérez Lahiguera F, González C, Miralles A, Pascual JM. Cystatin C and other cardiovascular markers in hypertension. *Med Clin (Barc).* 2008;130(1):1-5.
8. Vigil L, Lopez M, Condés E, Varela M, Lorence D, Garcia-Carretero R, et al. Cystatin C is associated with the metabolic syndrome and other cardiovascular risk factors in a hypertensive population. *J Am Soc Hypertens.* 2009;3(3):201-9.
9. Agarwal S, Thohan V, Shlipak MG, Lima J, Bluemke DA, Siscovick D, et al. Association between Cystatin C and MRI measures of left ventricular structure and function: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Int J Nephrol.* 2011;2011:153868.
10. Koenig W, Twardella B, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 2005;51(2):321-7.
11. Taglieri N, Fernandez-Berges DJ, Koenig W, Consuegra-Sanchez L, Fernandez JM, Robles NR, et al. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis.* 2010;209(1):300-5.
12. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med.* 2005;142(7):497-505.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por Fundação de Amparo a Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA).

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Francisco das Chagas Monteiro Junior pela Universidade Federal de São Paulo.

13. Mendez Bailon M, Romero Roman C, Conthe Gutierrez P, Audiber Mena L. Measurement of cystatin C in elderly patients with heart failure. *Med Clin (Barc).* 2002;127(16):636.
14. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005;352(20):2049-60.
15. Deo R, Fyr CL, Fried LF, Newman AB, Harris TB, Angleman S, et al. Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease--an association independent of atherosclerotic events: results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. *Am Heart J.* 2008;155(1):62-8.
16. Deo R, Sotoodehnia N, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Chonchol M, et al. Cystatin C and sudden cardiac death risk in the elderly. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(2):159-64.
17. Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Jenny NS, Stehman-Breen CO, Newman AB, et al. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(2):268-71.
18. Shlipak MG, Praught ML, Sarnak MJ. Update on cystatin C: new insights into the importance of mild kidney dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15(3):270-5.
19. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
20. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(supl 1):1-18.
21. Zimmet P, Albert G, Shaw J. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Diabetes Voice.* 2005;50(3):31-3.
22. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al.; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
23. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000;102(15):1788-94.

24. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al.; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93-111.
25. Playford DA, Watts GF. Special article: non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1998;25(7-8):640-3.
26. Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial wall stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens.* 2002;20(12):2317-25.
27. Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002; 20(2):159-69.
28. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation.* 2009;120(6):502-9.
29. Shechter M, Issachar A, Marai I Y, Koren-Morag N, Freinark D, Shahar Y, et al. Long-term association of brachial flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease. *Int J Cardiol.* 2009;134(1):52-8.
30. Skalska A, Klimek E, Wizner B, Gasowski J, Grodzicki T. Kidney function and thickness of carotid intima-media complex in patients with treated arterial hypertension. *Blood Press.* 2007;16(6):367-74.
31. Han L, Bai X, Lin H, Sun X, Chen XM. Lack of independent relationship between age-related kidney function decline and carotid intima-media thickness in a healthy Chinese population. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):1859-65.
32. Bui AL, Katz R, Kestenbaum B, de Boer IH, Fried LF, Polak JF, et al. Cystatin C and carotid intima-media thickness in asymptomatic adults: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3):389-98.
33. Potter K, Hankey CJ, Green DJ, Eikelboom JW, Arnold LF. Homocysteine or renal impairment: which is the real cardiovascular risk factor? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(6):1158-64.
34. Köttgen A, Selvin E, Stevens LA, Levey AS, Van Lente F, Coresh J. Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis.* 2008;51(3):385-94.
35. Luc G, Bard JM, Lesueur C, Arveiler D, Evans A, Amouyel P, et al. Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease: The PRIME Study. *Atherosclerosis.* 2006;185(2):375-80.
36. Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipack MG. Association of cystatin C and estimated GRF with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(4):1087-92.
37. Toft I, Solbu M, Kronborg J, Mathisen UD, Eriksen BO, Storhaug H, et al. Cystatin C as risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in the general population. The Tromso Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(7):2780-7.
38. Menon V, Shlipak MG, Wang XL, Coresh J, Greene T, Stevens L, et al. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2007;147(1):19-27.
39. Shlipak MG, Ix J, Bibbins-Domingo K, Lin F, Whooley MA. Biomarkers to predict recurrent cardiovascular disease: the Heart and Soul Study. *Am J Med.* 2008;121(1):50-7.
40. Djoussé L, Kurth T, Gaziano JM. Cystatin C and risk of heart failure in the Physicians' Health Study (PHS). *Am Heart J.* 2008;155(1):82-6.