

JOÃO VICTOR LEAL SALGADO

**AVALIAÇÃO DA CISTATINA C COMO MARCADOR DE FUNÇÃO RENAL DE
PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PRIMÁRIA**

**BRASÍLIA
2009**



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

JOÃO VICTOR LEAL SALGADO

**AVALIAÇÃO DA CISTATINA C COMO MARCADOR DE FUNÇÃO RENAL DE
PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PRIMÁRIA**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília para a obtenção
do Título de Mestre em Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Rocha Neves

BRASÍLIA
2009

Epígrafe

“Dê-me, Senhor,
Agudeza para entender,
capacidade para reter,
método e faculdade para aprender,
sutileza para interpretar,
graça e abundância para falar.

Dê-me, Senhor,
acerto ao começar,
direção ao progredir e perfeição ao concluir.”

Tommaso d’Aquino
(Teólogo, Filósofo, Santo e Doutor da Igreja Católica)

Dedicatória

A Deus, meu amigo, fonte de toda alegria e paz, por me dar fortaleza e discernimento nos momentos mais difíceis.

A meus pais, Natalino e Bernardete, primeiros inspiradores, exemplos fiéis de perseverança, amor e dignidade.

À minha querida irmã, Christiana, por sua presença em minha vida.

À minha esposa, Izabel, pelo apoio, companhia e ajuda mediante os desafios, sempre amorosa e paciente ao meu lado.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Francisco de Assis Rocha Neves, meu orientador, pela dedicação, competência, estímulo, atenção e paciência, por seu exemplo entusiasmante de pesquisador, sempre generoso em compartilhar conhecimentos, minha sincera gratidão.

Aos Professores Dr. Aluizio da Costa e Silva e Dr. Gustavo Barcelo Barra, por prontamente aceitarem participar da banca examinadora.

Ao Dr. Marcus Gomes Bastos, pela amizade, incentivo, e por estar sempre pronto a disponibilizar seus conhecimentos para a viabilização deste estudo.

A Ana Karina Teixeira da Cunha França, Elisângela Milhomem e Dyego José Brito, por seu imenso apoio na coleta, análise e partilha dos dados e pela agradável convivência durante a toda a pesquisa.

Ao José Ribamar Oliveira Lima, amigo presente desde o tempo da Universidade, companheiro de pesquisa e de momentos agradáveis.

À Diretoria da Unidade de Saúde da Vila Embratel, pela receptividade dispensada durante o desenvolvimento do trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Alcione Miranda dos Santos, por contribuir de forma tão significativa no estudo estatístico dessa pesquisa.

À Prof^a. Dr^a Kátia Marques Moura, pelo apoio, dedicação e empenho na conclusão deste trabalho.

Ao Laboratório Cedro, pelo apoio na realização dos exames laboratoriais.

À equipe do Laboratório Cedro: Avelino Júnior, bioquímico que realizou grande parte dos exames; Novais Sales, João de Deus Júnior e Joelma Lopes, por todo o trabalho e empenho no cadastramento e entrega dos exames.

À Joyce Lages, coordenadora do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, pelo auxílio na viabilização deste trabalho.

Ana Luiza Bezelga, coordenadora do laboratório do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, e a Augusto Nunes, pela disponibilidade e credibilidade na realização desse estudo.

A João Batista Matos Nunes, pelo serviço fiel prestado a este trabalho.

A todos os familiares, apoio constante e pela compreensão na ausência.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	viii
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	x
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1. Definição e Prevalência da Doença Renal Crônica.....	01
1.2. Hipertensão Arterial e Doença Renal Crônica.....	03
1.3. Ritmo de Filtração Glomerular.....	05
1.4. <i>Clearance</i> de Creatinina Medido.....	06
1.5. <i>Clearance</i> de Creatinina Estimado.....	08
1.6. Cistatina C - Histórico e Características Bioquímicas.....	10
1.7. Fisiologia da Cistatina C.....	12
1.8. Cistatina C – Avaliação Laboratorial.....	12
1.9. Cistatina C - Fatores Clínicos e Medicamentosos de Potencial Interferência.....	16
1.10. Cistatina C - Marcador de Função Renal.....	17
1.11. Cistatina C - Equações Estimativas.....	21
1.12. Microalbuminúria.....	25
2. OBJETIVOS.....	26
2.1. Geral.....	26
2.2. Específicos.....	26
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	27
3.1. Tipo de Estudo.....	27

3.2. Amostra em Estudo.....	27
3.3. Coleta de Dados.....	28
3.4. Análise Estatística.....	31
4. RESULTADOS.....	32
4.1. Descrição dos Sujeitos Estudados.....	32
4.2. Avaliação dos Parâmetros Renais.....	32
4.3. Comparação dos Parâmetros Renais.....	35
4.4. Fatores Associados aos Parâmetros Renais.....	44
5. DISCUSSÕES.....	47
6. CONCLUSÕES.....	59
REFERÊNCIAS.....	60
ANEXOS.....	74

Lista de Abreviaturas e Siglas

ABCDT	Associação Brasileira dos Centros de Diálise e Transplante
Alb	Albuminúria
AUC	Area Under Curve
C-G	Cockcroft-Gault
CICr	<i>Clearance</i> de creatinina
⁵¹ Cr-EDTA	Cromo-Ácido etilenodiaminotetra-acético
CSF	Cerebral spinal fluid
cysC	Cistatina C
DCE	Depuração endógena da creatinina
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
DRCT	Doença Renal Crônica Terminal
FG	Filtração Glomerular
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIPERDIA	Sistema Nacional de Cadastro Monitoramento de Hipertensos e Diabéticos
HDL	High Density Lipoprotein
IDMS	Isotope dilution mass spectrometry
IMC	Índice de Massa Corporal
¹²⁵ I-iotalamato	Iodo-iotalamato
ISN	International Society of Nephrology
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
KDOQI	Kidney disease Outcomes Quality Initiative
MA	Microalbuminúria
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NA	Normoalbuminúria
NAG	N-acetil-β-D-glicosaminidase
NKF	National Kidney Foundation
PA	Pressão arterial
PENIA	Particle-enhanced immunonephelometric assay
PETIA	Particle-enhanced immunoturbidimetric assay
Pmp	Por milhão de pessoas
PSF	Programa Saúde da Família
RFG	Ritmo de Filtração Glomerular
ROC	Receiver Operating Characteristic
SBH	Sociedade Brasileira de Hipertensão
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SCr	Creatinina sérica
SUS	Sistema Único de Saúde
^{99m} Tc-DTPA	Tecnécio-ácido dietilenotriaminopenta-acético
TRS	Terapia Renal Substitutiva

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Estágios da DRC e estimativas de pacientes no Brasil, 2002 ²⁹	3
Tabela 2.	Classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual no consultório para indivíduos com idade superior a 18 anos.....	4
Tabela 3.	Parâmetros laboratoriais: métodos analíticos e valores de referência.....	29
Tabela 4.	Parâmetros laboratoriais: métodos analíticos e valores de referência.....	30
Tabela 5.	Características demográficas, antropométricas, clínicas e laboratoriais dos sujeitos hipertensos normoalbuminúricos e microalbuminúricos estudados.....	33
Tabela 6.	Média da cistatina C (mg/L) e da creatinina (mg/dL) segundo as variáveis idade, sexo e filtração glomerular.....	34
Tabela 7.	Correlações entre microalbuminúria e outras variáveis.....	35
Tabela 8.	Correlações da creatinina e cistatina C séricas com fatores de risco presentes na hipertensão.....	36
Tabela 9.	Percentual de microalbuminúria, creatinina >1,2 mg/dL e cysC >0,95md/L segundo as variáveis pressão sistólica, triglicerídeos e idade.....	37
Tabela 10.	Frequência e percentual dos pacientes em relação aos diferentes marcadores de filtração glomerular (n= 187).....	39
Tabela 11.	Coeficientes de correlação entre medidas séricas e estimadas baseadas na creatinina e na cysC.....	41
Tabela 12.	Prevalência de microalbuminúria (%) analisada por diferentes estimativas de Filtração glomerular (n=187).....	41
Tabela 13.	Valores médios da microalbuminúria observados nas diferentes medidas da filtração glomerular.....	42
Tabela 14.	Fatores associados à presença de microalbuminúria nos pacientes hipertensos....	44
Tabela 15.	Fatores associados à cistatina C > 0.95 mg/dL nos pacientes hipertensos (n=187)..	45
Tabela 16.	Contribuição da PAS > 150 mmHg, TG > 150 mg/dL, Idade (anos) e ácido úrico ≥ 6 mg/dL na probabilidade dos pacientes com HA primária apresentarem microalbuminúria (n= 187).....	46

Lista de Figuras

<i>Figura 1.</i>	Correlação entre creatinina sérica e cysC sérica em 199 pacientes hipertensos. Coeficiente de correlação $r = 0,82$ ($p < 0,001$).....	35
<i>Figura 2.</i>	Percentuais de (a) creatinina ($> 1,2$ mg/dL) e (b) cistatina C ($> 0,95$ mg/L) em pacientes com microalbuminúria ($n = 187$).....	37
<i>Figura 3.</i>	Percentuais de (a) creatinina ($> 1,2$ mg/dL) e (b) cistatina C ($> 0,95$ mg/L) em pacientes com $FG \geq 60$ mL/min/1,73 m ² estimada pela equação MDRD ($n = 187$).....	38
<i>Figura 4.</i>	Percentuais de (a) creatinina ($> 1,2$ mg/dL) e (b) cistatina C ($> 0,95$ mg/L) em pacientes com $FG \geq 60$ mL/min/1,73 m ² estimada pela equação CysC ($n = 187$).....	38
<i>Figura 5.</i>	Correlação entre CysC-FG1 com (a) ClCr, (b) MDRD-FG, (c) C-G-FG, e correlação entre CysC-FG2 com (d) ClCr, (e) MDRD-FG e (f) C-G-FG em 199 indivíduos hipertensos. Os coeficientes de correlação são (a) 0,36 (b) 0,61 (c) 0,52 (d) 0,45 (e) 0,88 e (f) 0,71 ($p < 0,001$).....	40
<i>Figura 6.</i>	Valores médios da microalbuminúria avaliados por diferentes estimativas da filtração glomerular.....	42
<i>Figura 7.</i>	Variação percentual da microalbuminúria entre $FG < 60$ versus ≥ 60 mL/min/1,73 m ²	42
<i>Figura 8.</i>	Análise Bland-Altman plot para diferenças entre a FG estimada pela equação MDRD e (a) <i>clearance</i> de creatinina medido, equações (b) C-G, (c) CysC-FG1 e (d) CysC-FG2. As linhas pontilhadas indicam os limites de concordância (95%).....	43

Resumo

A hipertensão arterial sistêmica essencial é um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença renal crônica. A monitorização acurada da função renal, que se traduz pela estimativa da taxa de filtração glomerular e pela determinação da microalbuminúria, é fundamental para garantir uma avaliação adequada dos pacientes hipertensos. A cistatina C tem sido proposta com um marcador alternativo da filtração em relação à creatinina. O presente estudo foi conduzido com o objetivo de avaliar o uso da cistatina C na identificação do comprometimento renal precoce em pacientes com hipertensão primária e avaliar a associação entre as equações baseadas na cistatina C com outros marcadores conhecidos da taxa de filtração glomerular (TFG). Para tanto, foi desenvolvido um estudo transversal com 199 pacientes não-diabéticos com hipertensão arterial. Para avaliação da função renal, foram medidos a creatinina sérica, a microalbuminúria de 24h e os níveis de cistatina C sérica. A TFG foi estimada de acordo com o *clearance* de creatinina (CrCl), com equações baseadas na cistatina C (fórmulas de Larsson e Levey), com as equações Cockcroft-Gault (C-G) e MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) abreviada. A MDRD foi utilizada como método de referência, de acordo com as recomendações da KDIGO e da NKF-K/DOQI. As médias dos parâmetros séricos encontradas foram estatisticamente menores em normoalbuminúricos em comparação aos microalbuminúricos. A cistatina C sérica foi significativamente maior nos microalbuminúricos ($1,07 \pm 0,48$ mg/L) que nos normoalbuminúricos ($0,86 \pm 0,17$; $p < 0,001$). Análises de regressão logística mostraram que os valores de cistatina C $> 0,95$ mg/L estavam fortemente associados com a presença de microalbuminúria (OR=3,2; 95% CI, 1,40-7,42; $p=0,006$). Dentre as estimativas da TFG, diferenças significativas entre normoalbuminúricos e microalbuminúricos foram encontradas nas fórmulas de C-G, Larsson e Levey. Os melhores coeficientes de correlação foram observados entre MDRD com as fórmulas C-G ($r=0,66$) e Levey ($r=0,88$) ($p < 0,001$). A diferença média, calculada de acordo com a análise de Bland-Altman, entre a equação MDRD e a fórmula de Levey, foi de $-1,3$ mL/min/1,73m² e os limites de concordância (95%) atingidos foram de $-24,1$ e $21,4$ mL/min/1,73 m². Os resultados do estudo indicam que o nível de cistatina C sérica é de valor clínico para detectar leves reduções e danos precoces em pacientes com hipertensão essencial. Apesar de a equação MDRD não ter demonstrado diferença entre normo e microalbuminúricos, as equações baseadas na cistatina C, principalmente a fórmula de Levey, comparadas a outros marcadores tradicionais, podem fornecer ao clínico uma medida disponível e confiável da TFG em pacientes hipertensos, especialmente quando há suspeita de doença renal.

Palavras-chaves: Função renal; Taxa de filtração glomerular; Creatinina; Cistatina C; Equações.

Abstract

Essential hypertension is an important risk factor for the development of chronic kidney disease. Accurate monitoring of kidney function, which is the estimation of glomerular filtration rate and determination of the presence of microalbuminuria, is mandatory in order to ensure an adequate evaluation in hypertensive patients. Cystatin C has been proposed as an alternative filtration marker to plasma creatinine. The present study was undertaken to evaluate the use of serum cystatin C (cysC) in detecting early renal involvement in patients with primary hypertension and the association between cystatin C-based equations with other well-known markers of glomerular filtration rate (GFR). For this, a cross-sectional study was performed in 199 non-diabetic patients with essential hypertension. As an assessment of renal function, serum creatinine, 24-h microalbuminuria, and serum cystatin C levels were measured. The GFR was predicted according to creatinine *clearance* (CrCl), cystatin C-based equations (i.e. Larsson and Levey formulas), Cockcroft-Gault (C-G) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) abbreviated equations. The MDRD was used as the reference method according to the current recommendations by KDIGO and NKF-K/DOQI. Mean levels of the serum parameters were found to be statistically lower in normoalbuminurics than in microalbuminurics. Serum cysC was significantly higher in microalbuminurics ($1,07 \pm 0,48$ mg/L) than in normoalbuminurics ($0,86 \pm 0,17$; $p < 0,001$). The logistic regression analyses showed that cysC values $> 0,95$ mg/L were significantly associated to the presence of microalbuminuria (OR=3,2; 95% CI, 1,40-7,42; $p = 0,006$). Of the estimations of GFR, significant differences among normoalbuminurics and microalbuminurics were found on C-G, Larsson and Levey formulas. The best correlation coefficients were observed between MDRD with the C-G ($r = 0,66$) and Levey formula ($r = 0,88$) ($p < 0,001$). The mean difference, calculated according to Bland-Altman plot analysis, between MDRD equation and Levey formula, was $-1,3$ mL/min/ $1,73\text{m}^2$ and the 95% limits of agreement attained $-24,1$ and $21,4$ mL/min/ $1,73\text{m}^2$. Our results indicate that serum cysC level is of clinical value for detecting mild reductions and early damages in patients with essential hypertension. Although MDRD equation showed no difference between normoalbuminurics and microalbuminurics, cystatin C-based equations, mainly Levey formula, compared to other traditional markers, can also provide the clinicians an available and reliable GFR measurement in hypertensive patients, specially when the kidney disease is suspected.

Keywords: Kidney function; Glomerular filtration rate; Creatinine; Cystatin C; Equations

Capítulo I

1-Introdução

1.1. Definição e Prevalência da Doença Renal Crônica

A avaliação precisa do nível da função renal é uma importante chave para a identificação e tratamento da doença renal crônica (DRC), pois suas primeiras etapas são silenciosas e não são detectadas com exames de rotina. A função renal declina progressivamente com o tempo na maioria das enfermidades renais, o que resulta em complicações como hipertensão arterial, anemia, desnutrição, enfermidade óssea, neuropatia e uma baixa qualidade de vida^{1,2}.

A definição de doença renal crônica (DRC) proposta pelo KDOQI (Kidney disease Outcomes Quality Initiative) da National Kidney Foundation (NKF) americana³ e adotada pelas Sociedades Brasileiras (SBN)⁴ e Internacional de Nefrologia (ISN)⁵ estabelece que é portador de DRC todo indivíduo adulto com ritmo de filtração glomerular (RFG) diminuída ($< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) por um período ≥ 3 meses ou, nos casos com $\text{RFG} \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, um marcador de lesão da estrutura renal (p.ex., albuminúria)⁶. Além disso, o $\text{RFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ está associado ao aumento da prevalência de complicações da DRC, além de orientar uma necessidade de ajuste de doses de medicamentos de excreção renal⁷.

Para a definição de falência renal é considerada uma $\text{RFG} < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ como ponto de corte⁸. Uma RFG estimada menor que $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ tem sido fortemente associada com riscos cardiovasculares e morte^{9,10}. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado da disfunção renal permitem impedir a instalação da doença ou retardar sua evolução, reduzindo assim a ocorrência de complicações, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e diminuindo os custos do tratamento^{1,2,11-13}. Em vista disso, a NKF propôs classificar o estágio de gravidade da DRC utilizando a medida da filtração glomerular³, pois a FG é o principal indicador da função renal^{14,15}.

Neste sentido, a identificação de Grupos de Risco para desenvolver DRC é instrumental para dirigir as Ações de Saúde com eficácia e eficiência. Há quatro grupos de pacientes bem definidos em risco de desenvolver DRC: hipertensos, diabéticos, pacientes portadores de doença cardiovascular e familiares de pacientes com doença renal crônica terminal (DRCT). Outros fatores de risco associados, mas de mesma importância, incluem:

hiperlipidemia, consumo de proteínas, obesidade, proteinúria, fatores étnicos e pobreza^{16,17}. Além disso, deve ser levado em consideração que a idade avançada é um fator de risco relevante, pois a partir dos 40 anos, a FG diminui progressivamente na ordem de 1,0 mL/min/ano¹⁸. O diagnóstico da DRC baseia-se em cinco parâmetros: 1) História clínica; 2) Exame físico, particularmente na medida da pressão arterial; 3) Estimativa do RFG; 4) Determinação da lesão da estrutura renal (por exemplo, presença de microalbuminúria) e 5) Exames de imagem e/ou histopatológicos¹⁹.

No que tange às populações de risco para DRC, de um modo geral, a NKF recomenda a realização de microalbuminúria (MA) pelo menos uma vez por ano²⁰ e a KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) recomenda dois testes laboratoriais para a detecção precoce da DRC: estimação do RFG, com melhor estimativa do funcionamento renal, usando a equação simplificada derivada da Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD), e a determinação da proteinúria, preferivelmente microalbuminúria, corrigida para a creatinina urinária⁵. A albuminúria que é de relevância especial^{12,21-23}, deve ser tratada sempre que presente.

Deve-se destacar que a DRCT é uma doença grave e, mesmo com a terapia renal substitutiva (TRS), demonstra em nosso país mortalidade superior em números absolutos à maioria das neoplasias. Em 2006, no Brasil, a prevalência de pacientes em diálise por milhão de pessoas (pmp) foi de 383, atingindo 518 pacientes/pmp, quando somados àqueles submetidos ao transplante renal²⁴. Segundo dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia, em março de 2008, aproximadamente 87.044 pacientes encontravam-se em terapia renal substitutiva²⁵. A Associação Brasileira dos Centros de Diálise e Transplante (ABCDT) estima que, em 2010, o número de pacientes em hemodiálise deverá ser de 125.000.

A doença renal crônica tem elevada morbidade e mortalidade, com uma incidência que cresce 10% ao ano²⁴. No Brasil, a prevalência da DRC em estágio terminal (DRCT) é cerca de quatro vezes menor que a apresentada nos Estados Unidos e Japão e metade da registrada na Itália, França e Alemanha, em decorrência, em parte, da menor taxa de diagnóstico e disponibilidade de tratamento renal substitutivo²⁶. O Sistema Único de Saúde (SUS) financia 90% do tratamento dialítico no Brasil, o que corresponde ao total de 95% das 630 unidades de diálise²⁴. O gasto com a TRS está perto dos 2 bilhões de reais ao ano²⁷.

Levantamentos epidemiológicos realizados nos Estados Unidos, Japão, Austrália e Europa revelam que a prevalência de DRC, em diferentes estágios, varia de 6% a 16%²⁸. No

Brasil, o conhecimento de dados dos pacientes com DRC nos estágios iniciais ainda é precário, porém, na tabela abaixo são mostradas estimativas do número de pacientes com os diversos graus de DRC no território brasileiro. Haveria, portanto, de forma conservadora, 3,1 milhões de brasileiros com algum déficit de função renal (níveis 2 a 5), o que corresponderia a 1,7% da população. Cerca de 2 milhões de indivíduos teriam DRC moderada, severa ou DRCT²⁹.

Tabela 1. Estágios da DRC e estimativas de pacientes no Brasil, 2002²⁹.

RFG, mL/min/1,73m ²	Estágio	Estimativa
Normal, com alb.	1	1,3 milhões
60-89	2-leve	1,1 milhões
30-59	3-moderada	1,8 milhões
15-29	4-severa	90 mil
< 15	5-IRCT	55 mil

Total (fases 2-5): 3,1 milhões (1,7% população)
RFG = Ritmo de filtração glomerular; Alb. = albuminúria.

Convém, portanto, ressaltar: o controle da hipertensão é de extrema importância para a prevenção da doença renal crônica. A relação entre a função renal e os componentes da pressão sanguínea tem sido estudada em pessoas com doença renal crônica diagnosticada, diabetes ou hipertensão. O padrão etiológico da DRC na população brasileira sofreu mudanças nas últimas décadas. Em 1987, a principal causa de DRC eram as glomerulonefrites crônicas, correspondendo a 36,5% dos casos¹⁶. No censo de 2008, a hipertensão (35,8%) aparece como a principal causa de DRC, seguida do diabetes (25,7%) e da glomerulonefrites (15,7%)²⁵. Entretanto, na Europa e nos Estados Unidos, a principal causa de DRC que leva ao tratamento dialítico é o diabetes³⁰. Nesse sentido, é de fundamental importância para a prevenção da DRC no Brasil, acompanhar os pacientes com HAS, de forma criteriosa e cuidadosa.

1.2. Hipertensão Arterial e Doença Renal Crônica

No que diz respeito à etiologia da hipertensão, ela pode ser do tipo primária, equivalente a 95% dos casos, ou secundária, quando existe algum processo anatômico ou

fisiológico que a justifique³¹. No Brasil, a classificação mais utilizada para a hipertensão é a recomendada pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, que leva em conta os valores da pressão arterial (tabela 2)³². A pressão sanguínea elevada pode ser uma causa ou uma consequência da doença renal crônica. Como uma complicação, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) pode ocorrer precocemente durante o curso da DRC e está associada a complicações no seguimento dos pacientes, em particular, perda mais rápida da função renal e desenvolvimento de doença cardiovascular.

Na população geral, existe uma forte e graduada relação entre o nível da pressão sanguínea e causas de mortalidade e doença cardiovascular fatal e não fatal. Entre pacientes com doença renal crônica, existe também substancial evidência de uma relação entre elevados níveis de pressão sanguínea e risco cardiovascular³³. A hipertensão arterial, no Brasil, é considerada um dos principais fatores de risco para a DRC, e quando associada ao diabetes mellitus, responde por 50% dos casos de TRS³⁴. A literatura relata uma prevalência de filtração glomerular reduzida ($< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) de 6,9% na população geral³⁵, 22,3% em hipertensos³⁶ e 31,3% em pacientes diabéticos com ou sem HAS³⁵.

Tabela 2. Classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual no consultório para indivíduos com idade superior a 18 anos.

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Limítrofe	130 – 139	85 – 89
Hipertensão estágio 1	140 – 159	90 – 99
Hipertensão estágio 2	160 – 179	100 – 109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	< 90

A HAS é considerada como um problema de saúde pública no Brasil e no mundo, sendo um achado comum na insuficiência renal crônica terminal, acometendo cerca de 80 a 90% dos pacientes que iniciam programa de diálise³⁷. A prevalência estimada de hipertensão no Brasil é de mais de 30 milhões de indivíduos, correspondendo a 30,0% da população

adulta, podendo variar na população urbana de 22,3% a 43,9%^{32,38}. Kearney *et al.* estimaram a prevalência mundial de HAS em 26,4% em 2000, equivalente a 972 milhões de hipertensos, podendo alcançar 1,56 bilhões para o ano de 2025, com um acréscimo de 60% dos casos³⁹. No município de São Luís (MA) foi encontrada uma prevalência de HAS de 27,4%, índice esse inserido no intervalo de prevalência observado no Brasil⁴⁰. Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, somente 5.076.631 de hipertensos estão cadastrados no Sistema Nacional de Cadastro e Monitoramento de Hipertensos e Diabéticos (HIPERDIA)^{34,41}. Contudo, mais de um terço desses hipertensos desconhece a doença e menos de um terço dos diagnosticados possui níveis adequados de pressão arterial com a terapia estabelecida⁴².

A necessidade de avaliar pacientes hipertensos dá-se pela importância em detectar possíveis causas de hipertensão, incluindo a DRC, avaliar dano de órgão alvo, e identificar outros fatores de risco de doença cardiovascular (DCV). Além disso, fatores de risco não tradicionais para DCV incluem o nível do RFG e a presença de albuminúria ou proteinúria⁴³. Assim, a avaliação inicial deve conter um completo histórico médico, incluindo história e severidade da DRC, níveis e duração conhecida da pressão arterial elevada, evidência de DCV, presença de outras comorbidades tais como diabetes e dislipidemia, sintomas que possam sugerir outras causas de hipertensão além da DRC, *status* do volume do fluido extracelular, medicamentos prescritos, resultados da terapia anti-hipertensiva atual e anterior, fatores psicossociais e ambientais, e estilo de vida³³.

1.3. Ritmo de Filtração Glomerular

Os números apresentados acima demonstram que uma avaliação adequada da função renal é muito importante para o diagnóstico das doenças renais e a adequação de doses das medicações, assim como para a escolha/definição do tratamento frente a diferentes nefropatias e a tomada de decisão no que se refere ao início da terapêutica renal substitutiva⁴⁴. Em geral, a avaliação do ritmo de filtração glomerular (RFG) é vista como o melhor indicador de função renal em indivíduos saudáveis ou doentes⁴⁵.

O RFG é definido como o volume do plasma que pode ser completamente depurado de uma particular substância pelos rins em uma unidade de tempo. Em condições

adequadas, as concentrações plasmáticas de uma determinada substância, como indicadora da função renal, são completamente dependentes de sua depuração e refletem a FG de forma acurada. São características de um marcador ideal para a medida da FG: produção constante, ser livremente filtrado, sem ligação a proteínas, sem reabsorção nem secreção tubular, sem eliminação extra-renal ou degradação, dispondo de ensaio acurado e reproduzível, sem interferências de outros componentes, de baixo custo, sendo o mais próximo possível dos valores reais de FG^{6,14,15,46}. Contudo, ainda não dispomos de um marcador que atenda a todos esses requisitos.

A FG pode ser medida de forma precisa utilizando-se alguns marcadores de filtração exógenos tais como: 1) a inulina, padrão ouro para avaliar o RFG^{47,48}; 2) o ¹²⁵I-iodalamato^{49,50}, ácido etilenodiaminotetra-acético-Cr⁵¹ (⁵¹Cr-EDTA)⁵¹, ácido dietilenotriaminopenta-acético-Tc^{99m} (^{99m}Tc-DTPA)^{50,52} e iohexol^{29,53}. No entanto, os testes que utilizam tais marcadores apresentam alguns problemas que dificultam sua implementação, como por exemplo: alto custo, execução trabalhosa, alguns envolvem radioatividade, com a conseqüente necessidade de um manuseio especial, além da disponibilidade limitada. Por essas razões, os mesmos não são utilizados habitualmente na prática clínica^{46,54}.

Atualmente, na rotina laboratorial as determinações creatinina sérica e *clearance* de creatinina são empregadas como os principais marcadores endógenos para a avaliação clínica da FG. Porém, sofrem a influência de uma série de fatores na sua produção, como, por exemplo: massa muscular e ingestão de proteínas e, para creatinina, interferências também em sua análise, além da baixa sensibilidade para detectar graus leves de perda de função renal^{7,55,56}. Para tentar minimizar esses problemas, a FG tem sido também aferida através da utilização do *clearance* de creatinina, medido ou estimado.

1.4. *Clearance* de Creatinina Medido

A dosagem da creatinina (massa molecular de 113 daltons) foi realizada pela primeira vez, por Max Jaffé, em 1886, e idealizada como marcador de RFG em 1926 por Rehberg, que empregou a administração exógena da creatinina⁵⁷. Posteriormente, Popper e Mandel, em 1937, passaram a adotar o uso do *clearance* endógeno de creatinina⁵⁸. A creatina,

precursora da creatinina, é sintetizada no fígado, e sua forma circulante é capturada ativamente pelo músculo e outros tecidos. O músculo contém aproximadamente 98% do “pool” total de creatina do organismo, armazenando 60 a 70% sob a forma de fosfocreatina, e o restante como creatina livre¹⁴.

Pequenas quantidades de creatina são mensuráveis no fígado, rim, cérebro, e fluidos corporais. A concentração sérica em adultos varia de 1,6 a 7,9 mg/L. A creatina é livremente filtrada e ativamente reabsorvida pelo rim. A excreção de creatina urinária é normalmente < 100 mg/24h, mas aumenta em doenças associadas com alterações no metabolismo muscular. A creatinina é formada a partir da desidratação não enzimática da creatina muscular. Essa reação pode variar de acordo com alterações no pH intracelular e na temperatura, porém essas influências são imperceptíveis em indivíduos sadios¹⁴.

A creatinina é eliminada somente por excreção renal, mas em pacientes com insuficiência renal severa, ocorre eliminação extra-renal, permitindo ser estimada a partir da sua excreção urinária. Porém, os valores da creatinina sérica (SCr) podem não refletir com precisão a FG em função de alguns fatores como: 1) Secreção tubular, que leva a uma superestimação do RFG, especialmente em pacientes com função renal diminuída. A creatinina é considerada pouco sensível, pois apenas detecta quedas no RFG superiores a 50% e, além disso, não identifica alterações rápidas na função renal^{14,59,60}. Um outro problema é que o uso de drogas, como a cimetidina, probenecide e o trimetoprim, diminui a secreção tubular da creatinina, elevando assim seus níveis plasmáticos^{14,61}. 2) A produção da creatinina varia consideravelmente intra e inter-individualmente, isto se aplica em particular para crianças, idosos e pacientes severamente doentes^{14,62}. Em adultos, o coeficiente de variação intra-individual para repetidas medidas de depuração de creatinina excede 25%⁶³. 3) A análise da creatinina é ainda predominantemente dependente da reação original de Jaffé, mais recentemente alguns laboratórios têm utilizado também métodos enzimáticos, baseados na hidrólise da creatinina por creatininases. Em quaisquer desses métodos são utilizados volumes reduzidos de amostras, e todos são automatizados, mas os resultados também são passíveis de muitas interferências analíticas^{59,64}. O método de dosagem da creatinina, o do picrato alcalino, sofre interferências *in vitro* ao detectar outros cromógenos não-creatinínicos (aproximadamente 0,2 mg/dL ou 20%) como o ácido acético, cetona, bilirrubina, piruvato, glicose, ácido ascórbico, frutose e também drogas como as cefalosporinas, falseando desta forma os resultados. A reação é também sensível a

mudanças de temperaturas e de pH^{14,65,66,67,68,69}. Com o desenvolvimento de ensaios enzimáticos, o problema de interferências tem sido reduzido, mas não eliminado⁷⁰, pois estes sofrem interferência, *in vitro*, de n-acetilcisteína e dipirona¹⁴. 4) A produção da creatinina não é constante, aumentando com a ingestão de carne, de creatina ou com esforço muscular excessivo. Outra limitação é a influência diretamente proporcional da massa muscular do indivíduo na variação dos valores séricos de referência da creatinina, os quais são diferentes nas crianças, mulheres, homens adultos, pacientes com amputação ou imobilidade, pacientes com doenças musculares e no paciente renal crônico, devido à menor ingestão protéica e a perda da massa muscular¹⁴. Estas considerações são importantes ao avaliar a função renal em pacientes do sexo feminino e em idosos, pois é possível observar níveis sanguíneos de creatinina “normais” em pacientes com FG diminuída⁷¹.

Outra forma de estimar a FG é através da depuração endógena da creatinina (DCE) ou *clearance* de creatinina (ClCr), técnica que geralmente utiliza amostras de urina de 24hs, e consiste em: 1) Desprezar a primeira urina da manhã. 2) Coletar em frasco apropriado todas as urinas subsequentes, correspondentes ao primeiro dia. 3) No segundo dia, coletar somente a primeira urina da manhã, completando as 24 horas. Como a excreção urinária de creatinina reflete sua filtração glomerular, a creatinina plasmática guarda uma relação inversa com a FG⁵⁹. A dosagem de creatinina na urina minimiza problemas de diferenças na produção da creatinina. Porém, esse método não corrige para a secreção tubular da creatinina que pode aumentar suas concentrações urinárias mais que duas vezes com declínio da FG. Além disso, existe o erro inerente à coleta de urina de 24 horas, principalmente em crianças⁷²⁻⁷⁴.

1.5. Clearance de Creatinina Estimado

Pelas razões apontadas anteriormente, as diretrizes da NKF e Sociedade Brasileira de Nefrologia (<http://www.sbn.org.br>) indicam que a medida isolada da creatinina não é a maneira mais acurada para estimar o nível de função renal, sendo necessário o emprego de equações que levem em conta outros fatores além da creatinina sérica, tais como a idade, sexo, raça e índice de massa corporal (IMC). O uso de equações tem sido recomendado, havendo evidências de que o relato da taxa de filtração glomerular estimada, por parte dos

laboratórios clínicos, melhora o reconhecimento da situação de insuficiência renal^{75,76}. Duas fórmulas são largamente usadas na prática clínica: a equação de Cockcroft-Gault (C-G)^{77,78} para adultos e, mais recentemente, a equação desenvolvida pelo estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)^{75,79}. Quando a confiabilidade destas fórmulas é testada contra o RFG determinado por um padrão-ouro, os diferentes estudos têm demonstrado que as fórmulas do MDRD e de C-G subestimam e superestimam, respectivamente, o RFG nos pacientes com função renal normal e que, para valores da FG < 60 mL/min/1,73 m², a correlação entre as fórmulas é muito boa⁷⁹⁻⁸².

A fórmula proposta por Donald W. Cockcroft e Henry Gault, em 1976, foi derivada da relação encontrada, por regressão linear, entre idade, peso e *clearance* de creatinina de 24 horas em 249 pacientes hospitalizados (provavelmente caucasianos). Foram incluídos 239 homens (idade entre 18-92 anos) e 10 mulheres, com peso médio de 72 kg e *clearance* de creatinina entre 30 e 130 mL/min (média 73 mL/min). Os pacientes tinham duas medidas prévias de depuração de creatinina de 24 horas, e a redução de 15% para o sexo feminino foi baseada em estudos prévios, que perceberam valores de depurações cerca de 10% a 20% mais baixos nas mulheres, devido à massa muscular reduzida⁷⁷.

A equação C-G foi desenvolvida para estimar a depuração de creatinina e não o ritmo de filtração glomerular. Além disso, essa equação superestima a depuração de creatinina em indivíduos obesos ou edematosos, e pode, também, superestimar a depuração de creatinina em pacientes desnutridos e subestimar a depuração em indivíduos com uma massa muscular maior. Esta superestimação também ocorre devido à secreção tubular da creatinina. A creatinina utilizada para desenvolver a fórmula foi medida através da reação de Jaffé (Technicon Autoanalyser method N-11B)⁸³.

A equação do estudo MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) com seis variáveis foi desenvolvida em 1999 com o uso de dados de 1.628 pacientes ambulatoriais. Esses indivíduos eram adultos, caucasianos (12% de negros), com DRC não diabética (estágios 3 e 4), idade média de 51 anos, peso médio de 79,6 Kg e FG média de 40 mL/min/1,73 m². Esta equação estima o RFG ajustando para a área de superfície corporal e foi proposta por Levey et al. usando como indicadores: idade, gênero, etnia, SCr, uréia e albumina⁸⁴.

Por evitar a inclusão do item peso, esta equação é menos propensa a erros do que a C-G. Posteriormente, em 2000, uma versão simplificada da equação original MDRD, com quatro variáveis, foi apresentada como semelhante performance, mas necessitando apenas

da SCr, idade, gênero e etnicidade⁸⁵. No entanto, é importante ressaltar que a equação MDRD não é tão acurada em populações não-caucasianas, não tendo sido validada em algumas nefropatias, como a nefropatia diabética, em idosos, obesos, desnutridos, pacientes com doenças musculares, paraplegia ou quadriplegia e vegetarianos^{84,86}.

Alguns estudos descrevem uma maior acurácia da equação MDRD⁸⁷, enquanto outros relatam igual performance das equações MDRD e Cockcroft-Gault^{88,89}. Similar às equações de Schwartz e Cockcroft-Gault, um erro substancial é introduzido quando a equação MDRD é usada com diferentes ensaios de creatinina ou materiais calibradores^{66,90}. Portanto, fatores de correção para ajustar os calibradores e os diferentes ensaios de creatinina, são urgentemente necessários, antes que a equação MDRD possa ser largamente utilizada na prática clínica^{66,70,91}. Posteriormente, a equação MDRD simplificada foi recalculada com medidas calibradas da creatinina sérica determinadas por um ensaio enzimático conhecido por ensaio com diluição isotópica em espectrometria de massa (IDMS- isotope dilution mass spectrometry)⁹². Em vista disso, novas fórmulas têm sido propostas tentando contemplar essas variáveis.

A dificuldade com as proteínas de baixo peso molecular é que a taxa de produção pode variar devido às infecções, fatores dietéticos e doenças hepáticas. Existe, então, a necessidade de providenciar um marcador mais próximo do ideal, que seja analiticamente mais fidedigna e, igual ou mais clinicamente segura. Dadas essas características, várias publicações têm sugerido a cysC como um ideal marcador da FG em diversas situações clínicas^{11,93-98}.

1.6. Cistatina C - Histórico e Características Bioquímicas

O desenvolvimento de novas técnicas no campo da química protéica tem aumentado o conhecimento sobre a variedade de proteínas plasmáticas humanas nos últimos anos⁹⁹. Por décadas, proteínas de baixo peso molecular tais como a β_2 -microglobulina, α_1 -microglobulina, cistatina C (cysC), e mais recentemente a proteína traço- β , têm sido preconizadas como potenciais marcadores endógenos de função renal¹⁰⁰.

A cistatina C, em particular, tem recebido mais atenção durante nos últimos 10 anos e parece ser uma alternativa promissora para a SCr¹⁰⁰. A cysC é uma proteína de baixo peso

molecular de 13,3 KDa, não glicada, que foi inicialmente conhecida como post- γ -globulina, devido estar localizada no gel de eletroforese após a proteína gama (γ)-globulina. Posteriormente, foi chamada de γ -trace, pelo baixo peso molecular e também conhecida como γ -CSF (cerebral spinal fluid), após ser encontrada no líquido¹⁰¹.

A seqüência de aminoácidos da simples cadeia polipeptídica γ -trace (cistatina C) foi determinada em 1981. Naquele momento a proteína não exibia homologia significativa com as seqüências de nenhuma proteína¹⁰¹. O nome cistatina foi originalmente dado por Barrett (1981)¹⁰² a um inibidor de proteases cisteínicas do tipo papaína, isolado da clara do ovo de galinha (1968)^{103,104}. Portanto, as cistatinas possuem, como inibidores de cisteíno proteases, uma grande afinidade pela família das papaínas (25-kDa) e dipeptidil peptidase I (catepsina C)^{103,105}.

A cistatina humana foi anunciada em 1984 por Davies e Barret¹⁰⁶ e Brzin *et al*¹⁰⁷. O primeiro isolou-a em neutrófilos e linfócitos do fígado humano, denominando-as de cistatinas A e B respectivamente. Além disso, observou-se que a proteína γ -trace, na realidade, correspondia a cistatina C, pois apresentava homologia significativa com a seqüência da cistatina de galinha¹⁰⁷⁻¹¹⁰. Ao longo dos últimos 20 anos, outros 11 inibidores humanos da cisteíno protease foram identificados, os quais exibem fortes seqüências homólogas para cysC⁹⁶.

A cistatina C tem uma massa molecular de 13,343 Da, assim determinada pela espectrometria de massa e pelo cálculo da seqüência de aminoácidos de sua simples cadeia polipeptídica^{100,111}. Aproximadamente 50% da cysC transporta um resíduo de prolina hidroxilada na posição três, e a massa molecular da cysC hidroxilada é, pois de 13,359 Da. O ponto isoelétrico da cysC é 9,3, sendo portanto, carregada positivamente em todos os fluidos corporais¹⁰⁰.

A estrutura cristalográfica da cysC é conhecida¹¹², e as características canônicas da cysC e da cistatina da galinha incluem 5 fitas β anti-paralelas enroladas em volta de uma hélice central (α 1), com duas ligações dissulfídicas na direção dos terminais carboxílicos. Ambas cysC e a cistatina da galinha têm forma elipsóide com eixos de aproximadamente 30 e 45 Å¹¹³. A primeira alça é formada pela seqüência QLVSG, a segunda alça compreende os aminoácidos Pro¹⁰¹ e Trp¹¹⁴, e essas duas estruturas em alça se ligam ao sítio ativo da papaína e o resíduo Gly⁹ da porção amino terminal interage com o subsítio S2 da mesma^{115,116}.

1.7. Fisiologia da Cistatina C

A cistatina C é única entre as cistatinas, pois parece ser produzida por todas as células nucleadas humanas. Estudos imunoquímicos e por Northern blot de tecidos humanos e linhagens de células, mostraram que a *cysC* ou seu RNAm estão presentes em todos os tipos de células investigados¹¹⁷. Igualmente, investigações da produção de *cysC* por linhagens de células humanas em cultura têm mostrado que todas as linhagens de células investigadas secretam *cysC*⁹⁶.

A determinação da estrutura do gene humano da *cysC* e seu promotor tem demonstrado que o gene é do tipo housekeeping, o que indica uma taxa de produção estável da *cysC* pela maioria dos tipos celulares nucleados¹¹⁷. A análise molecular da sequência de um clone C6a cDNA contendo 777 pares de base e precursor da cistatina C humana, demonstrou a presença de uma seqüência *leader* hidrofóbica de 26 aminoácidos na pré-cistatina C, que direciona a proteína para a via secretória^{117,118}.

Semelhante às outras proteínas de baixo peso molecular, a Cistatina C é filtrada unicamente por glomérulos, no qual ela apresenta um coeficiente de filtração próximo de 1,0, sendo quase completamente reabsorvida e catabolizada pelas células dos túbulos contornados proximais. Assim, sua concentração sérica dependerá quase que exclusivamente da capacidade de filtração glomerular. Após a metabolização, ela não retornará a circulação em forma intacta e sim na forma de peptídeos menores ou aminoácidos constituintes. Na urina, a Cistatina C encontra-se em concentrações quase indetectáveis^{96,118}, pelo menos 99% do filtrado de *cysC* é degradado nas células tubulares.

1.8. Cistatina C – Avaliação Laboratorial

Em 1979, Lofberg e Grubb elaboraram o primeiro ensaio laboratorial para dosagem da *cysC* por meio da técnica de amplificação enzimática por imunodifusão radial simples. Várias metodologias utilizando esta técnica e também outras, como ensaios enzimáticos, imunoturbidimetria e a imunonefelometria, foram desenvolvidas ao longo das décadas¹¹⁹ seguintes.

Essas novas técnicas de nefelometria e turbidimetria aplicadas em ensaios rápidos, automatizados e com maior estabilidade de calibração, facilitaram o uso da cysC na prática clínica. Kyhse-Andersen *et al.*, em 1994, elaboraram o primeiro ensaio laboratorial utilizando a turbidimetria (PETIA-Particle-Enhanced Immunoturbidimetric Assay) em amostras de soro e plasma¹²⁰. Posteriormente, em 1997, Finney *et al.*¹²¹, descreveram o primeiro ensaio laboratorial utilizando a nefelometria (PENIA-Particle-Enhanced Immunonephelometric Assay), a qual se tornaria a melhor técnica para dosar a cysC em larga escala no rotina do laboratório clínico.

Apesar de algumas controvérsias, os níveis de cysC não parecem ser afetados pela determinação no soro ou plasma. Mussap *et al.* utilizando o método PENIA não encontraram diferenças significantes entre concentrações de cysC em amostras de soro e plasma EDTA. Também verificaram que a cysC é estável até um mês em amostras de soro estocadas sob diferentes condições¹²². Em outro estudo realizado por Erlandsen *et al.*, a cysC em soro demonstrou estabilidade de 7 dias em temperaturas de +20 a -20 °C e de 6 meses à - 80 °C¹²³.

Porém, Newman *et al.* utilizando a metodologia PETIA sugerem que a heparina e o EDTA interferem na determinação dos níveis de cysC reduzindo os valores aferidos. Além disso, seus resultados também demonstraram que não existe diferença significativa entre amostras analisadas imediatamente em comparação com aquelas separadas e estocadas à - 20 °C ou 4 °C, ou deixadas não separadas em coágulo, *overnight*¹²⁴.

Em 2004, a medida da cysC urinária foi validada por Herget-Rosenthal *et al.*¹²⁵ utilizando o método nefelométrico na avaliação de 113 voluntários saudáveis e 102 pacientes com diversas patologias renais. O valor máximo de referência encontrada para a cysC foi de 0,28 mg/L no grupo voluntário, e nenhuma correlação foi observada com o sexo e idade, nem influências da presença da hemoglobina, bilirrubina e albumina nas amostras analisadas.

Com relação às interferências laboratoriais, vários estudos relataram que as concentrações séricas da cysC não sofrem influências, em quaisquer circunstâncias, com hemoglobina, triglicérides, fator reumatóide, bilirrubinas, paraproteínas, proteína C reativa e presença de LES (lúpus eritematoso sistêmico)^{121,123,126}.

A cysC possui valores máximos de referência que situam-se entre 0,95 e 1,27 mg/l para o ensaio imunonefelométrico (PENIA) da Dade Behring, e ao redor de 1,38 para o ensaio imunoturbidimétrico (PETIA) da DAKO. Os valores de referência médios obtidos para

a cysC em uma população normal cuidadosamente selecionada foram: $0,75 \pm 0,089$ mg/l para crianças com idade de 4-19 anos, $0,74 \pm 0,100$ mg/l para homens, $0,65 \pm 0,085$ mg/l para mulheres (20-59 anos) e $0,83 \pm 0,103$ mg/l para indivíduos idosos (≥ 60 anos)^{96,127}.

Diferente da creatinina, a cysC não sofre influências de variáveis biológicas como peso e massa muscular, que aumentam com o crescimento e desenvolvimento puberal. Esta condição permite que suas concentrações séricas permaneçam aproximadamente constantes de 1 a 50 anos de idade⁹⁶.

No entanto, em um estudo realizado por Finney *et al.*, eles encontraram altos intervalos de referência para cysC em prematuros (0,43-2,77 mg/L) e neonatos (0,81-2,32). Esse achado pode ser explicado pelo processo natural de maturação da função renal, cujos valores declinam gradualmente ainda no primeiro ano de vida¹²⁸. Além disso, alguns trabalhos relataram não haver nenhuma transferência da cysC por meio da placenta⁹⁶.

No que diz respeito à variável sexo, vários estudos não tem encontrado diferença significativa nas concentrações séricas da cysC entre homens e mulheres, tanto no método turbidimétrico⁵⁶ quanto no nefelométrico⁵⁴. No estudo de Norlund *et al.*, eles também não encontraram interferência do sexo nos valores da cysC, porém notaram um aumento dos níveis da cysC com o avanço da idade. Isto reflete a diminuição da FG decorrente da senescência renal observada em indivíduos mais velhos¹²⁹.

Knight *et al.* estudando 8.058 adultos, encontraram níveis séricos de cysC significativamente relacionados com o aumento da idade, peso, sexo masculino, fumo e proteína C reativa, mesmo após ajustamento para o *clearance* de creatinina em urina 24hs¹³⁰. Entretanto, considerar o *clearance* de creatinina com padrão-ouro limitou o estudo e suas conclusões. Em outro estudo, Koenig *et al.* consideraram que a cysC é independente da proteína C reativa e também de outros fatores mencionados na literatura que poderiam influenciar suas concentrações¹³¹.

Galteau *et al.*¹²⁷ analisaram a variação biológica da cysC em 1.223 indivíduos (4 a 79 anos) aparentemente saudáveis em um centro de medicina preventiva na França. Não foi encontrado nenhuma interferência da idade ou do sexo, em crianças, do status hormonal da mulher (puberdade, menopausa, contraceptivos orais ou terapia de reposição hormonal) ou da ingestão de álcool nos valores séricos da cysC. Entretanto, a cysC foi levemente menor em mulheres do que em homens adultos com idade abaixo de 60 anos. Com análise de

regressão múltipla, foram observadas moderadas correlações entre IMC e cysC, e entre fumo e cysC, porém estas não foram biologicamente significantes.

Alguns estudos também descreveram os coeficientes de variação analíticos (CV) da cysC e da creatinina. Finney *et al.*¹²¹, por exemplo, encontraram coeficientes de variação interensaio e intra-ensaio para a cysC de 4,2% e 2,5%, respectivamente. Dados semelhantes foram descritos por Coll *et al.*¹³² que encontraram CV interensaio de 3,5% para cysC e 5,7% para creatinina, enquanto o CV intra-ensaio foi de 2,7% e 3%, respectivamente.

Keevil *et al.*⁶² realizaram um estudo sobre a variação biológica da cysC em amostras de sangue colhidas em duplicata de 12 indivíduos saudáveis. Verificaram que a variação intra-individual da cysC (13,3%) é maior que a creatinina (4,9%) e a variação inter-individual era menor (cysC= 8,1%; creat= 18,2%). Assim, os autores concluíram que a cysC teria uma vantagem sobre a creatinina na triagem da disfunção renal, porém seria inapropriada para indivíduos com doença renal estabilizada.

Filler *et al.*⁹⁶ sugeriram que os primeiros resultados de Keevil *et al.* são justificados pelo fato de terem incluído amostras túrbidas e pós-prandiais em sua investigação, o que causava interferência no “antigo” método turbidimétrico (PETIA-DAKO). Estudos posteriores, usando métodos mais estáveis do que a turbidimetria, têm indicado que a variabilidade intra-individual da cysC é similar a da creatinina^{133,134}.

Um estudo realizado por Toffaletti e McDonnell comparou, durante 5 meses, a variabilidade intra-individual da creatinina, cysC e *clearance* de creatinina, utilizando 31 pacientes saudáveis e 6 coletas de sangue e urina no total. Eles encontraram uma variabilidade intra-individual de 5,8% creatinina, 5,4% cistatina C e 18,7% creatinine *clearance*. Conforme o esperado, a fórmula MDRD (6,7%) teve similar variabilidade com a creatinina, diferentemente do *clearance* de creatinine¹³⁵.

Vinge *et al.*¹³⁶ correlacionaram a massa magra e a FG com a creatinina e a cysC em 42 adultos jovens saudáveis. Eles encontraram como resultado, que os níveis da creatinina estavam significativamente correlacionados com a massa magra ($r = 0,65$; $p < 0,0001$), mas não com a FG (1/creatinina vs. FG: $r = 0,11$; $p = 0,106$). Por outro lado, a cysC sérica correlacionou-se com a FG (1/cysC vs. FG: $r = 0,32$; $p = 0,0387$), especialmente em homens (1/cysC vs. FG: $r = 0,64$; $p = 0,0055$), mas não com a massa magra.

Contrariando essa afirmação, um estudo feito por MacDonald *et al.* utilizando o *clearance* de inulina, mostrou que a massa magra (LM), um fator previamente não notado,

poderia afetar os níveis da cysC. Afirmaram também que levar em conta este fator em uma equação da cysC, poderia melhorar a estimativa da FG¹³⁷.

Muntner *et al.* também observaram uma associação entre elevado índice de massa corporal e níveis séricos elevados da cysC em pacientes com função renal ≥ 60 mL/min/1,73 m² sem micro ou macroalbuminúria¹³⁸. Para Baxmann *et al.* a cysC representa uma alternativa mais adequada para calcular a função renal em indivíduos com maior massa muscular, principalmente quando se suspeita de uma leve disfunção renal¹³⁹.

1.9. Cistatina C - Fatores Clínicos e Medicamentosos de Potencial Interferência

Na literatura diversos estudos demonstram que a dosagem sérica de cysC pode sofrer interferência na presença de algumas patologias ou em terapias imunossupressoras. Insere-se nesse caso a disfunção tireoidiana clínica ou subclínica, que tem um impacto nos níveis de cysC. Ao contrário das concentrações séricas de creatinina, os níveis de cysC são menores no hipotireoidismo e maiores no estado de hipertireoidismo¹⁴⁰. Apesar da ausência de estudos longitudinais utilizando métodos padrões-ouro, como a inulina, para confirmar mudanças na taxa de filtração glomerular, a função tireoidiana deve ser levada em consideração quando a cysC é usada como um marcador da função renal.

Segundo alguns trabalhos, os níveis séricos de cysC parecem ser afetados em doenças malignas. Kos *et al.*, em um estudo com 498 pacientes com câncer e 124 pacientes saudáveis, constataram que os valores da cysC não se correlacionaram bem com os da creatinina e que os níveis de cysC estavam aumentados na progressão da neoplasia. Resultado semelhante foi encontrado por Page *et al.* que obtiveram altos valores de cysC em pacientes com câncer e nenhuma correlação destes com o *clearance* de creatinina. Contudo, eles não utilizaram o padrão-ouro para mensurar precisamente a taxa de filtração glomerular¹⁴¹.

Demirtaş *et al.* também demonstraram que a cysC não é um marcador fidedigno da FG em pacientes com leucemia, não podendo assim, ser utilizada para a monitorização de drogas nefrotóxicas utilizadas em transplantes de medula óssea. Porém, esses estudos ainda necessitam ser melhor avaliados uma vez que os mesmos não utilizaram o padrão-ouro para comparar a acurácia diagnóstica da cysC nesses pacientes¹⁴².

Da mesma forma, vários trabalhos relatam que os glicocorticóides em doses mais elevadas (> 40 mg/dia de metilprednisolona) parecem aumentar a produção da cysC e consequentemente sua concentração sérica^{143,144}. Nesse sentido, foi descrito que a metilprednisolona aumentou e a ciclosporina(A) diminuiu as concentrações séricas de cysC após 1 semana de terapia em pacientes asmáticos¹⁴⁵.

Em crianças, esse efeito ainda é matéria controversa. Bökenkamp *et al.*¹⁴⁶ demonstraram que crianças transplantadas renais em uso de corticóide apresentavam níveis séricos de cysC maiores que crianças com outras patologias renais que apresentavam níveis de FG semelhantes aferidos pela filtração de inulina. No entanto, outro estudo não observou essa relação em crianças com síndrome nefróticas tratadas com prednisona¹⁴⁴.

É interessante observar que em culturas de células HeLa, o tratamento com doses crescentes de dexametasona aumenta significativamente a secreção de cysC. Esse estímulo é causado por aumento na transcrição do gene da cysC¹⁴³.

1.10. Cistatina C - Marcador de Função Renal

Não obstante essas possíveis interferências da disfunção tireoidiana, neoplasias e uso de corticosteróides nos níveis séricos da cysC, não está claro na literatura se estas variáveis limitam o emprego da cysC na rotina clínica. É importante também lembrar que a produção da cysC é constante e suas concentrações refletem exclusivamente a capacidade de FG¹³². Devido a todas estas características, a cysC tem sido proposta como um marcador substituto à creatinina na avaliação da função renal.

O primeiro estudo para avaliar a taxa de filtração glomerular utilizando os níveis séricos de cistatina C foi, realizado por Grubb *et al* em 1985, no qual eles compararam as concentrações séricas de creatinina, cistatina C, fator D e beta 2-microglobulina em 135 pacientes e estabeleceu a FG por Cr-EDTA. Nesse estudo, a creatinina e a cysC foram mais próximas da FG que o fator D, enquanto a beta 2-microglobulina mostrou a mais fraca correlação com a FG¹⁴⁷.

A dosagem da cysC sérica como marcador de função renal tem sido investigada por vários pesquisadores e estudos multicêntricos. Os trabalhos, revisões e meta-análises têm sido direcionados às populações de risco de DRC, ou àquelas cuja estimativa da FG é crítica,

como: na insuficiência renal aguda, nefropatias, diabetes, hipertensão, crianças, idosos, doenças cardiovasculares, transplantes de fígado, rim e etc.

Estudando 73 crianças com DRC (estágios 1-4), Sekowska *et al.* compararam o *clearance* da cysC com a fórmula de Schwartz e a de Counahan-Barratt, usando como padrão-ouro o *clearance* de ^{99m}Tc -DTPA. Correlações significantes foram encontradas entre o *clearance* de ^{99m}Tc -DTPA e Schwartz ($r= 0,72$), Counahan-Barratt ($r= 0,71$) e cysC ($r= 0,72$)($p<0,001$). A análise ROC mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os métodos de estimação da FG¹⁴⁸. Resultado semelhante foi encontrado na revisão de Andersen *et al.*, na qual afirmam que as equações da cysC são pelo menos tão boas quanto as fórmulas baseadas na creatinina nesta população, porém não substituem métodos exógenos¹⁴⁹.

Em indivíduos diabéticos, Perkins *et al.*¹⁵⁰ compararam a acurácia da cysC e da creatinina para detectar mudanças longitudinais na FG em 30 pacientes índios Pima, do Estado americano do Arizona, com diagnóstico de diabetes mellitus. Medidas da FG (*Clearance* de iotalamato), creatinina e cysC foram repetidas anualmente por 4 anos. Ao longo do tempo, esses estudiosos encontraram que as mudanças na FG estavam muito mais correlacionadas com a cysC ($r= 0,77$; $p< 0,001$) do que com a creatinina ($r= 0,32$; $p= 0,08$); equação Cockcroft-Gault ($r= 0,22$; $p= 0,25$) e equação MDRD ($r= 0,31$; $p= 0,09$), o que demonstrou a capacidade da cysC em detectar redução de função renal durante o acompanhamento de pacientes diabéticos.

Com relação ao diabetes tipo 1, Premaratne *et al.*¹⁵¹ estudaram 85 indivíduos durante 10 anos, monitorando com dosagens de cysC, estimativas MDRD com 6 e 4 variáveis, e *clearance* de ^{99m}Tc -DTPA. Em 19 pacientes, do total de 85, com declínio da função renal ($> 3,3 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), a taxa de declínio da FG foi de 6,5 para o *clearance* de ^{99m}Tc -DTPA; 4,2 para creatinina; 3,6 para equação Cockcroft-Gault; 3,4 para MDRD-6; 3,5 para MDRD-4 e 6,1 para a equação $\text{cysC-FG} = (86,7/\text{cysC sérica}) - 4,2$ ($p< 0,01$). Eles concluíram que a cysC teve mais acurácia em detectar o declínio da função renal nessa população de pacientes com FG média normal ($106,1 \pm 2,6 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).

Tarif *et al.*¹⁵² avaliaram os níveis séricos da cysC e da creatinina em 73 pacientes ($57,2 \pm 18,7$ anos) com insuficiência renal aguda (IRA). Os níveis séricos da cysC foram significativamente correlacionados com os da SCr ($r= 0,47$; $p< 0,0001$). A correlação da cysC com a creatinina e com a fórmula Cockcroft-Gault foi muito maior em pacientes com função

renal prejudicada, comparado aos pacientes com melhora da função renal ($p < 0,0001$). Em outro estudo, Herget-Rosenthal *et al.*¹⁵³ avaliaram 85 pacientes internados na UTI (70 ± 8 anos) com alto risco de desenvolver insuficiência renal aguda, utilizando como critério, a classificação de RIFLE. Eles encontraram que a cysC pode detectar IRA mais precocemente que a creatinina, numa diferença de 1 a 2 dias.

Em pacientes com glomerulonefrite de etiologia variada, Hayashi *et al.* encontraram uma boa correlação das concentrações séricas da cysC com o *clearance* de inulina utilizando o ensaio PENIA¹⁵⁴. Herget-Rosenthal *et al.* em um estudo com 226 pacientes com várias nefropatias, mostraram que a cysC detectou uma redução no *clearance* de creatinina com maior sensibilidade (97 vs. 83%), e alto valor preditivo negativo (96 vs. 87%) quando comparado à creatinina¹⁵⁵.

Risch *et al.* realizaram um estudo prospectivo com 29 pacientes transplantados renais estáveis, nos quais compararam a acurácia diagnóstica da fórmula MDRD reduzida e fórmula da cysC (Larsson *et al.*) utilizando como padrão-ouro o *clearance* de ¹²⁵I-otalamato. Eles concluíram que a fórmula da cysC (AUC= 0,87) possui similar acurácia diagnóstica em relação a MDRD reduzida (AUC= 0,80)¹⁵⁶.

Schuck *et al.* descreveram a cysC como um marcador confiável de FG em 58 pacientes adultos receptores de transplante ortotópico de fígado (OLT- orthotopic liver transplantation). Uma correlação significativa foi encontrada entre $1/\text{cysC}$ e *clearance* de inulina ($r = 0,70$; $p < 0,001$). Eles concluíram que a dosagem da cysC em indivíduos pós-OLT, poderia ser realizada como teste confirmatório de FG reduzida em indivíduos com níveis normais de creatinina sérica¹⁵⁷.

Na revisão de Laterza *et al.* foram incluídos estudos realizados com mais de 75 indivíduos (exceto estudo com transplantados renais) e/ou função renal medida por método padrão-ouro. Encontraram 17 trabalhos com dados sobre intervalos de referência para cysC em várias populações, 24 estudos fazendo conclusões sobre a utilidade da cysC vs SCr e/ou *clearance* de creatinina e 20 trabalhos analisando a especificidade e sensibilidade da cysC para detectar FG reduzida¹¹⁹.

Ao avaliarem os estudos de intervalo de referência, esses pesquisadores concluíram que os valores da cysC não são influenciados por sexo e idade. Dos 24 trabalhos sobre a utilidade da cysC, 15 demonstraram que a cysC é superior à SCr, enquanto 9 atestaram que a cysC é equivalente à creatinina e também não fornece vantagem sobre ela. Os dados que

analisaram a sensibilidade e especificidade da cysC, utilizando análises ROC *plot* (ROC-Receiver Operating Characteristic), sugeriram fortemente que a cysC é superior à SCr para detectar redução da FG. Em suma, a cysC é, pelo menos, um marcador de função renal tão bom quanto a creatinina na população em geral, e provavelmente superior à SCr em populações de pacientes cuja a medida da FG é mais crítica¹¹⁹.

Filler *et al.* publicaram uma revisão com os principais achados sobre cysC, após um encontro internacional de especialistas na área. Eles concluíram que existem fortes evidências de que a sensibilidade diagnóstica da cysC é superior à da creatinina sérica para detectar leves reduções da FG. Segundo eles, a independência do peso, sexo, idade e massa muscular é vantajosa, principalmente em grupos como crianças, idosos e pacientes com massa muscular reduzida. Também afirmaram que a utilidade da cysC como marcador de FG na gravidez é duvidosa, porém na detecção precoce da pré-eclâmpsia foram encontrados bons resultados. No acompanhamento de pacientes transplantados renais, também não está claro se a cysC oferece significativas vantagens sobre a creatinina⁹⁶.

Dharnidharka *et al.*¹⁵⁸ realizaram uma meta-análise incluindo 46 artigos publicados e 8 resumos de congressos, que compararam a acurácia da cysC e da creatinina com métodos de referência para a medida da FG, tais como inulina, contrastes ou radioisótopos. Na conclusão da meta-análise, os autores confirmaram a superioridade da 1/cysC sobre a 1/creatinina em relação às medidas da FG, tanto analisando o coeficientes de correlação quanto os valores da área sobre a curva (AUC-area under curve) ROC *plot*.

Menon *et al.* ao comparar o nível de cysC com a concentração da creatinina sérica e a FG do iotalamato, como fatores de risco para morte e insuficiência renal, encontrou que a associação do nível de cysC com todas as causas de mortalidade e mortalidade cardiovascular foi tão forte ou talvez mais forte que a FG medida pelo iotalamato, no seguimento dos estágios 3 e 4 da Doença Renal Crônica¹⁵⁹.

Shlipak *et al.*¹⁶⁰ estudando 4.637 idosos em ambulatórios comunitários nos EUA, mediram a cysC sérica nas visitas realizadas no período de 1992 a 1993. Após 10 anos de seguimento, compararam a cysC, a creatinina e a estimativa MDRD como preditores de doença cardiovascular e risco de mortalidade, categorizando suas medidas em quintis crescentes. À proporção em que se elevou o quintil da cysC, aumentou o risco de mortalidade em comparação ao quintil anterior, em associação linear. Apenas o menor

quintil da MDRD esteve associado com risco de mortalidade. Atribuiu-se este fato à menor concentração da creatinina em indivíduos idosos com massa muscular reduzida.

Segundo Shlipak *et al.*¹⁶¹ a maioria dos estudos longitudinais que compararam a cysC e a creatinina como preditores de risco de morte e evento cardiovascular, partilham o erro de não terem medido a FG com padrão-ouro, devido ao custo e incômodo em estudos epidemiológicos. Porém, não se pode negar que elevados níveis de cysC são um potente fator de risco para eventos cardiovasculares e morte. Entretanto não é possível, até então, distinguir se esta associação está correlacionada indiretamente com a FG ou se existe um outro mecanismo vascular e inflamatório presente.

Peralta *et al.* avaliaram a associação entre função renal e cada componente da pressão sanguínea, em 906 indivíduos do estudo *Heart and Soul*, medindo a cysC sérica e o *clearance* de creatinina (ClCr) 24 hs. Eles encontraram que a pressão sistólica estava linearmente associada com as concentrações de cysC (1,19 +/- 0,55 mmHg para 0,4 mg/l cysC, P= 0,03). Ao contrário, usando ClCr, a pressão sistólica foi significativamente associada com a função renal apenas em indivíduos com ClCr < 60 mL/min (6,4 +/- 2,13 mmHg para 28 mL/min, P= 0,003), mas não > 60 mL/min (0,36 +/- 0,77 mmHg para 28 mL/min, P= 0,64)¹⁶².

Eles não encontraram nenhuma associação da pressão diastólica com a cysC ou ClCr, porém a pressão de pulso foi linearmente associada com cysC (1,28 +/- 0,55 mmHg para 0,4 mg/l cysC, P= 0,02) e com ClCr < 60 mL/min (7,27 +/- 2,16 mmHg para 28 mL/min, P= 0,001). Estas associações com a cysC foram verificadas mesmo em indivíduos com função renal normal medido com base na creatinina. Desta forma, a cysC pode ser útil no controle da hipertensão e na sua associação com a DRC¹⁶².

1.11. Cistatina C - Equações Estimativas

Embora muitos trabalhos tenham relatado o potencial da cysC em reconhecer leves reduções na função renal, sem a necessidade de correções para variáveis antropométricas, vários pesquisadores têm desenvolvido equações¹⁶³⁻¹⁶⁵ para estimar a FG convertendo a cysC de mg/l para mL/min, o que facilita o seu uso na prática nefrológica.

Desta forma, Larsson *et al.* realizaram um estudo comparando a creatinina, a cysC e o *clearance* de iohexol, com o objetivo de expressar a cysC em mL/min através de regressão

linear. Uma maior correlação ($p < 0,0001$) foi encontrada entre *cysC* e *clearance* de iohexol ($r = 0,91$) do que entre a creatinina e o *clearance* iohexol ($r = 0,84$). Pela conversão dos dados foram calculadas as fórmulas $y = 77,239 \times \text{cysC}^{(-1.2623)}$ (PENIA) e $y = 99,434 \times \text{cysC}^{(-1.5837)}$ (PETIA-Dako)¹⁶⁶.

Diante das fórmulas desenvolvidas, Pöge *et al.* analisaram retrospectivamente a correlação, acurácia e precisão de 2 fórmulas baseadas na *cysC* (Larsson e Hoek) comparando com 2 fórmulas baseadas na creatinina (Cockcroft & Gault e MDRD), em 44 pacientes com cirrose hepática. As equações baseadas na creatinina bem como na *cysC* superestimaram a FG (105-154%) em comparação ao *clearance* de inulina. Entretanto as equações da *cysC* (Larsson e Hoek) mostraram menor viés, maior precisão, melhor correlação e acurácia em comparação às fórmulas da creatinina (Cockcroft & Gault e MDRD). As equações Larsson e Hoek mostraram similar performance diagnóstica em todos os procedimentos estatísticos¹⁶⁷.

Na revisão de Herget-Rosenthal *et al.*¹⁶⁸ foi colocado que a equação MDRD e a Cockcroft-Gault atuam melhor no intervalo da função renal entre 20-60 mL/min/1,73 m², porém acrescentaram que a *cysC* sérica e possivelmente as equações baseadas na *cysC* teriam maior potencial em identificar o intervalo de 60-90 mL/min/1,73 m² (estágio 2 da DRC), especialmente em pacientes com massa muscular anormal e na detecção precoce da IRA.

Jonsson *et al.* também analisaram a performance da FG estimada (eFG) pela *cysC* em pacientes com DRC avançada e FG baixa (< 30 mL/min/1,73 m²). Foi encontrada uma boa correlação entre a equação da *cysC* ($\text{eFG} = 79,901 \times [\text{cysC}]^{-1,4389}$) e o *clearance* de iohexol ($r = 0,88$), enquanto a equação MDRD e a MDRD corrigida mostraram viés positivo e correlação mais fraca com o *clearance* estimado pelo iohexol.

Assim, eles concluíram que a *cysC* é uma alternativa eficiente, prática e custo-efetiva para o *clearance* de iohexol em pacientes com FG reduzida¹⁶⁹. Porém, outro estudo semelhante utilizando a inulina, e envolvendo apenas *cysC* e creatinina séricas, não encontrou diferença estatisticamente significativa entre ambas na análise Bland-Altman e na curva ROC¹⁷⁰.

Roos *et al.*¹⁷¹ realizaram uma revisão sistemática, no período de janeiro de 1984 a fevereiro de 2006, comparando a acurácia diagnóstica da *cysC* com a creatinina. Os 24 estudos selecionados incluíram teste padrão-ouro, amplo espectro de pacientes (incluindo crianças) com diferentes graus de disfunção renal, *cysC* versus SC, *cysC* versus equação

MDRD e equações da cysC versus equação MDRD. Nesta meta-análise, a acurácia diagnóstica para função renal reduzida favoreceu a cysC, que demonstrou grande habilidade (valores entre 0,9-1,4) para detectar lesão renal (FG pela inulina de 60-90 mL/min/1,73 m²) em pessoas suspeitas, enquanto a creatinina apresentou moderada habilidade.

Em 2007, Zahran *et al.*¹⁷² realizaram uma revisão de literatura na qual compararam as performances da cysC sérica e equações da cysC com a creatinina sérica e equações da creatinina como marcadores da redução da filtração glomerular. Foram identificados 14 estudos sobre transplante renal, dos quais 70% favoreceram a cysC em relação a creatinina; e 29 estudos sobre doença renal crônica, em que 60% favoreceram a cysC sobre a creatinina como marcador de função renal.

Zahran *et al.*¹⁷² também mostraram que três estudos com pacientes transplantados e seis com DRC compararam as performances das equações baseadas na creatinina e na cysC. Dos estudos envolvendo pacientes transplantados, 70% favoreceu a cysC, enquanto 85% dos que realizados com DRC mostraram superioridade das equações baseadas na cysC. Eles concluíram que vários estudos favoreceram a cysC ao invés da creatinina, porém alguns estudos não mostraram diferenças entre ambas. Segundo eles, mais investigações são necessárias para analisar a performance das equações da cysC na avaliação da função renal.

Procurando melhorar a precisão das equações, Stevens *et al.*¹⁷³ realizaram um estudo com 3.418 pacientes adultos com CKD, provenientes de quatro estudos, três deles dos Estados Unidos e um de Paris. Utilizando como referências o ¹²⁵I-iothalamate e o ⁵¹Cr-EDTA, eles desenvolveram estimativas de FG usando a cysC sozinha, cysC e creatinina, ou ambas com variáveis demográficas. Eles encontraram que a CysC sozinha fornecia estimativas da FG que tinham aproximadamente tanta acurácia quanto os níveis de creatinina ajustados com sexo, idade e raça, fornecendo assim, uma medida alternativa da FG, não ligada à massa muscular.

Segundo esses pesquisadores, a equação combinando níveis de cysC, creatinina, sexo, idade e raça, forneceu a estimativa mais acurada¹⁷³. Outros estudos também afirmaram que a FG estimada combinando a creatinina e a cysC mede com mais acurácia todos os estágios da DRC em comparação às outras equações utilizadas, particularmente em pacientes com função renal próxima do normal¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Porém, no estudo realizado por Urbaniak *et al.* eles encontraram que nem a fórmula da cysC ou a fórmula da cysC combinada com a creatinina melhoram a medida da filtração glomerular¹⁷⁷.

Na avaliação da função renal, várias das limitações que são aplicadas às crianças também são validadas para pessoas idosas. Além da massa muscular reduzida, o envelhecimento ocasiona redução da FG de 0,75 a 1,0 mL/min/1,73 m² a partir dos 40 anos de idade. Recentemente, vários trabalhos apontam a cysC como um marcador superior a creatinina sérica para a detecção precoce de acometimento renal em idosos¹⁷⁸⁻¹⁸⁰.

Burkhardt *et al.* estudando a filtração glomerular de 30 pacientes com idade entre 57 e 90 anos, avaliaram a acurácia e a precisão das fórmulas Cockcroft-Gault (C-G), *clearance* de creatinina e a estimativa baseada na cysC (132,3/cystatin C) + (1,5 X peso corporal) – 104,4, sendo esta última, derivada por análise de regressão do *clearance* de inulina. Burkhardt *et al.* concluíram que, como marcador de FG, a estimativa da cysC não foi mais precisa do que a fórmula C-G, e que estas equações são levemente mais adequadas, porém não existe fórmula suficientemente precisa para estimar a FG em idosos¹⁸¹. Em outros trabalhos, a cysC também não foi superior à creatinina¹⁸².

O'Riordan *et al.* publicaram um estudo com 53 pacientes idosos utilizando o *clearance* de ⁵¹Cr-EDTA, creatinina e cysC sérica, *clearance* de creatinina e a fórmula Cockcroft-Gault (C-G). O melhor resultado foi dado pela Fórmula C-G (r= 0,83), seguida pela cysC sérica (r= 0,79), creatinina (r= 0,76) e *clearance* de creatinina (r= 0,73). O limite máximo da cysC normal seria excedido com uma FG de 64 mL/min/1,73 m², enquanto para a creatinina seria de 44 mL/min/1,73 m²¹⁸³.

Em outro estudo, Wasén *et al.* avaliaram o uso de diferentes marcadores da FG na estimativa da função renal em 1.246 idosos, de 64 a 100 anos de idade. Eles demonstraram maior similaridade da cysC com a fórmula MDRD do que com a fórmula C-G ou creatinina sérica, e apenas a microalbuminúria esteve associada com níveis de cysC (p= 0,047)¹⁸⁴. Entre pessoas idosas sem doença renal crônica, a cysC é um biomarcador prognóstico de risco de morte, doença cardiovascular e doença renal crônica. Desta forma, a cysC parece identificar um estado “pré-clínico” da disfunção renal que não é detectado com a creatinina sérica ou FG estimada¹⁸⁵. Altos níveis de cysC, mesmo dentro de um intervalo relativamente normal da função renal, foram associados com envelhecimento mal sucedido¹⁸⁶.

1.12. Microalbuminúria

No rim saudável, mais de 99% da albumina filtrada é reabsorvida e catabolisada pelas células tubulares. A microalbuminúria (MA) é designada por uma elevada excreção de albumina na urina, sendo apenas detectada por métodos laboratoriais mais sensíveis. Na hipertensão arterial essencial, a presença da microalbuminúria não ocorre devido a um defeito na reabsorção tubular, mas sim devido ao aumento da permeabilidade vascular do glomérulo seguido de lesão glomerular e/ou aumento da pressão intra-glomerular¹⁸⁷.

Foi padronizado denominar de microalbuminúria uma taxa de excreção urinária de albumina entre 20 e 200 μg por minuto ou de 30 a 300 mg nas 24 horas. Quando a albuminúria é detectada por métodos menos sensíveis, seja quantitativamente ou semi-quantitativamente (fita reagente), normalmente está acima de 300 mg/24 horas ou acima de 200 μg por minuto sendo denominada macroalbuminúria. O diagnóstico da MA estará confirmado com dois resultados positivos de três avaliações realizadas no período de três a seis meses¹⁸⁸.

Muito além de sua relação com a doença renal, a MA é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares e mortalidade, mesmo entre pacientes sem diabetes ou hipertensão. A presença da MA funciona como um alerta vindo do rim de que o endotélio não está funcionando perfeitamente¹⁸⁹. E entre os hipertensos não-diabéticos, a presença da MA aumenta em mais de 50% o risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade^{7,19}. Portanto, detectar a MA precocemente pode diminuir a incidência de DRC e de doenças cardiovasculares, desta forma, faz-se necessário também tratá-la para evitar danos futuros.

As taxas de prevalência da microalbuminúria na hipertensão essencial diferem extensamente, variando de 5% a 37%, dependendo das características da população estudada¹⁹⁰. Não obstante, a presença de MA em pessoas com hipertensão essencial é um fator de risco independente para falência orgânica e insuficiência renal¹⁹¹.

2-Objetivos

2.1. Geral

Avaliar o impacto do uso da cistatina C sérica como marcador precoce de comprometimento da função renal em uma população de pacientes hipertensos em tratamento em uma Unidade Básica de Saúde do Município de São Luís, Maranhão.

2.2. Específicos

1. Correlacionar a cistatina C com marcadores tradicionais como a microalbuminúria e a creatinina.
2. Verificar a associação entre a cistatina C e parâmetros clínicos e laboratoriais envolvidos na progressão da hipertensão arterial primária.
3. Correlacionar as fórmulas da cistatina C com as outras equações estimativas da filtração glomerular baseadas na creatinina.
4. Avaliar o viés e a precisão das fórmulas da cistatina C, bem como das estimativas tradicionais da filtração glomerular em comparação com a equação abreviada do estudo MDRD.

3-Pacientes e Métodos

3.1. Tipo de Estudo

Realizou-se estudo transversal e analítico com pacientes hipertensos, no período de janeiro a junho de 2008. Estes eram cadastrados no Programa HiperDia do Ministério da Saúde, em tratamento no Centro de Saúde da Vila Embratel, em São Luís do Maranhão.

3.2. Amostra em Estudo

O tamanho da amostra do presente estudo foi calculado considerando uma população de 559 pacientes cadastrados no Programa HiperDia do Ministério da Saúde, como portadores de hipertensão arterial primária isolada, ou seja, sem outras patologias previamente diagnosticadas. A prevalência esperada para alteração da função renal pela filtração glomerular em hipertensos de 22,3%³⁶, com margem de erro de 4,0% e nível de confiança igual a 95%. O número total de pacientes foi estimado em 188. Com o objetivo de corrigir eventuais perdas durante o processo de coleta de dados, decidiu-se corrigir a amostra em 10%, totalizando 207 pacientes.

Foram incluídos nesse estudo hipertensos de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 20 anos, e que concordassem em participar do estudo. Foram excluídos gestantes e pacientes portadores de doenças crônicas consumptivas como insuficiência cardíaca congestiva, câncer, LES, transplantados renais, infecção crônicas, deficiências motoras ou definitivas, distúrbios da tireóide, artrite reumatóide, passado de acidente vascular cerebral ou IAM, em tratamento com glicocorticóides, que apresentavam creatinina plasmática > 1,5 mg/dL e macroproteinúria (proteinúria > 300 mg/24 horas).

O processo de seleção dos sujeitos do estudo teve início com a obtenção de uma listagem com os nomes dos hipertensos cadastrados no programa HiperDia da referida unidade de saúde. Em seguida, foi realizada amostragem aleatória simples por sorteio, sem reposição. Os pacientes foram localizados pelos Agentes Comunitários de Saúde (AGS) do

Programa de Saúde da Família (PSF) e, ao comparecerem à Unidade de Saúde, foram esclarecidos sobre o estudo.

3.3. Coleta de Dados

Os pacientes que concordaram em participar foram previamente orientados para a técnica de coleta da urina de 24 horas. Essa orientação foi realizada pelos Agentes de Saúde após treinamento com o pesquisador responsável. Também foram solicitados a comparecer ao Centro de Saúde, no dia da consulta de rotina, em jejum de 12 horas e com a urina coletada.

No dia da consulta, no Centro de Saúde, inicialmente os pacientes responderam a um questionário padronizado com dados demográficos, socioeconômicos e história clínica. No mesmo momento foi aferida a pressão arterial e, em seguida, realizada a avaliação nutricional pela nutricionista responsável. Nessa oportunidade, também foi coletada amostra de sangue e feita recepção da urina. Após o material biológico (sangue e urina) ser devidamente acondicionado para o transporte, ele foi encaminhado em tempo hábil ao Laboratório Cedro para as dosagens e também para o laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário Presidente Dutra (HUPD-UFMA) para dosar a cistatina C.

Para a avaliação antropométrica dos pacientes foram aferidos o peso (em quilogramas) em balança portátil digital (*Plena*[®]) e a altura (em metros) em estadiômetro (*Altuxata*[®]). A determinação do estado nutricional dos pacientes foi realizada por meio do índice de massa corporal (IMC). A creatinina, cistatina C, uréia, glicemia em jejum, ácido úrico, albumina e o lipidograma (HDL, LDL, colesterol total, triglicerídeos) foram determinados em amostras séricas, enquanto a creatinina urinária, proteinúria, microalbuminúria e o *clearance* de creatinina, em amostras de urina de 24 horas (não foram encontradas amostras de soro lipêmicas ou ictéricas). Para estas análises foram utilizados os reagentes, controles e calibradores da Bayer – ADVIA 1650 (imunoturbidimetria), todos preparados conforme recomendação do fabricante.

A Cistatina C foi mensurada no sangue através da nefelometria utilizando o equipamento BN ProSpec[®] System (Siemens), empregando-se insumos da mesma procedência do equipamento (Kit N Latex Cystatin C), de acordo com as instruções do fabricante. As análises foram realizadas após calibração dos reagentes, verificação da

adequação das curvas e dos controles de qualidade em ambos os equipamentos ADVIA e BN100. Os métodos adotados nos exames laboratoriais e os respectivos valores de referência encontram-se no tabela 3.

O método da imunonefelometria utiliza partículas de poliestireno carregadas com anticorpos de coelho específicos contra a cistatina C humana. Ao entrar em contato com o material biológico contendo cistatina C, estas partículas formam aglutinados que dispersam a luz irradiada, sendo a intensidade da luz dispersa, dependente da concentração da proteína.

Tabela 3 – Parâmetros laboratoriais: métodos analíticos e valores de referência.

Parâmetros	Métodos	Valores de referências
Colesterol total	Enzimático	< 200,0 mg/dL
HDL-colesterol	Roschlan e cols.	> 40,0 mg/dL – HA
LDL-colesterol	Friedewald	< 100,0 mg/dL
Triglicerídeos	Enzimático	< 150,0 mg/dL
Glicemia de jejum	Enzimático	< 100,0 mg/dL – Normal
Creatinina sérica	Cinético Optimizado U.V	≤ 1,2 mg/dL
Cistatina C	Imunonefelometria	0,53 – 0,95 mg/L*
<i>Clearance</i> de creatinina	Imunoturbidimetria	≥ 60 mL/min
Microalbuminúria (MA)	Imunoturbidimetria	30,0 – 300,0 mg/dia

Fonte: www.labcedro.com.br/content/home/ (São Luis-MA); * www.siemens.com/Brazil

A pressão arterial de cada paciente foi verificada com uso de esfigmomanômetro manual e digital (Omron®), por método indireto, com o paciente sentado, após repouso mínimo de 15 minutos. Foram realizadas duas medições, a primeira no meio do preenchimento do questionário e a segunda ao seu final, sendo incluído no estudo o maior valor da pressão arterial. Indivíduos com pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 130 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 85 mmHg foram considerados como tendo pressão arterial não controlada (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006). A presença de MA foi definida quando a amostra de urina apresentava mais de 30 mg/dia.

Tabela 4. Equações utilizadas para estimar a FG

$$\text{Clearance de creatinina (mL/min)} = U/S \times V$$

U= creatinina urinária; S= creatinina sérica; V= volume urinário (vol./min)

$$\text{Clearance de creatinina corrigido (mL/min)} = \text{ClCr} \times 1,73/\text{ASC}$$

$$\text{Área de superfície corporal (ASC)} = (\text{peso}^{0,425} \times \text{altura}^{0,725}) \times 0,007184$$

Fórmula Cockcroft –Gault

Depuração da creatinina= (140-idade[anos]) x peso [kg] /creatinina sérica [mg/dL] x 72 (x 0,85 se mulher)

Equação simplificada MDRD:

$$\text{RFG [mL/min/1,73m}^2] = 186,3$$

$$\times (\text{creatinina sérica [mg/dL]})^{-1,154}$$

$$\times (\text{idade [anos]})^{-0,203}$$

$$\times (0,742; \text{ se mulher})$$

$$\times (1,210; \text{ se afro-americano})$$

Fórmula Larsson *et al.*¹⁶⁶

$$\text{RFG} = 77,239 \times \text{cistatina C [mg/L]}^{-1,2623}$$

Fórmula Levey *et al.*¹⁷³

$$\text{RFG} = 177,6 \times (\text{Creatinina sérica})^{-0,65} \times (\text{Cistatina C})^{-0,57} \times (\text{idade})^{-0,20} \times (0,82 \text{ se mulher}) \times (1,11 \text{ se negro})$$

A filtração glomerular foi calculada a partir de várias equações estimativas, baseadas tanto na creatinina sérica quanto na cistatina C sérica (tabela 4). A estimativa da filtração glomerular utilizada como parâmetro foi a equação MDRD⁵.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética (Protocolo nº 1977/2007) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, de acordo com as normas para pesquisas em seres humanos. Os pacientes identificados com déficit da função renal (*clearance* de creatinina inferior a 60 mL/min) foram encaminhados para o Ambulatório de Nefrologia do HUPD - UFMA, serviço de referência na cidade São Luís, para avaliação especializada e tratamento.

3.4. Análise Estatística

As variáveis qualitativas são apresentadas por meio de freqüências e porcentagens e as quantitativas, por média e desvio padrão (média \pm DP). Para comparação das variáveis quantitativas entre os grupos em estudo foi utilizado o teste t-Student para amostras independentes, quando a variável apresentava distribuição normal e, na ausência desta, o teste não paramétrico de Mann-Whitney. A normalidade das variáveis quantitativas foi analisada pelo teste Shapiro Wilk.

Para as variáveis qualitativas foram utilizados o Teste Qui-quadrado e Exato de Fisher. Para avaliar a correlação entre Cistatina C e os demais marcadores da FG foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Também foi calculado o odds ratio (OR) e seu respectivo intervalo de confiança por meio de análise de regressão univariada. O nível de significância adotado foi de 5%. Os dados foram analisados no programa estatístico STATA 10.0.

4-Resultados

4.1. Descrição dos Sujeitos Estudados

Foram avaliados 199 pacientes hipertensos inscritos no Programa HiperDia e em tratamento em uma Unidade Básica de Saúde de São Luís-MA. A idade média da amostra em estudo foi de $60,6 \pm 11,8$ anos e predominaram pacientes do sexo feminino (73,4%). O IMC médio da amostra em estudo foi de $27,5 \text{ kg/m}^2$. A Tabela 5 apresenta as características demográficas, antropométricas, clínicas e laboratoriais da amostra em estudo.

Com base na excreção da albumina urinária, os 199 pacientes hipertensos estudados foram divididos em dois grupos: 172 pacientes com normoalbuminúria (NA) ($< 30 \text{ mg/24hs}$) e 27 pacientes com microalbuminúria (MA) (> 30 e $< 300 \text{ mg/24hs}$). O presente estudo identificou a presença de MA em 13,6% dos pacientes hipertensos e uma prevalência de 7,5% de FG reduzida ($< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), tendo como referência a equação MDRD (Tabelas 5 e 10).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto aos dados referentes à idade, sexo, IMC, pressão diastólica, tempo de hipertensão, glicemia, perfil lipídico (exceto triglicerídeos) e albumina sérica. Ao compararmos a pressão arterial entre os grupos, observou-se que a PAS foi significativamente maior no grupo com microalbuminúria ($162,29 \pm 23,9$ versus $147,91 \pm 23$; $p= 0,004$) (Tabela 5).

4.2. Avaliação dos Parâmetros Renais

Analisando o perfil lipídico, observou-se que apenas os níveis séricos de triglicerídeos (mg/dL) foram significativamente maiores no grupo com MA ($159,9 \pm 79,7$; $p= 0,048$). Os níveis séricos de uréia (mg/dL) foram significativamente menores ($29,3 \pm 8,6$) no grupo de hipertensos normoalbuminúricos do que nos microalbuminúricos ($35,6 \pm 20$) ($p= 0,006$). Os valores referentes ao ácido úrico (mg/dL) foram menores em indivíduos com NA ($4,4 \pm 1,2$) do que nos indivíduos com MA ($5,1 \pm 1,8$, $p=0,017$)(Tabela 5).

Tabela 5. Características demográficas, antropométricas, clínicas e laboratoriais dos sujeitos hipertensos normoalbuminúricos e microalbuminúricos estudados.

Variáveis	Geral (n=199)	Normoalbuminúricos (n=172)	Albuminúricos (n=27)	p valor
Idade (anos)	60,6 ± 11,8	59,9 ± 11,6	64,6 ± 12,2	0,054
Sexo (F:M)	146:53	130:42	16:11	0,074
IMC(kg/m ²)	27,5 ± 4,8	27,4 ± 4,7	27,7 ± 5,5	0,776
PAS (mmHg)	149,9 ± 24,2	147,9 ± 23,7	162,29 ± 23,9	0,003
PAD(mmHg)	89,0 ± 12,5	88,6 ± 12,8	91,5 ± 10,5	0,251
Tempo HAS (anos)	7,8 ± 7,7	8,1 ± 8,1	6,0 ± 4,9	0,240
Glicemia (mg/dL)	78,7 ± 13,3	78,9 ± 13,8	77,2 ± 9,2	0,541
Colesterol Total (mg/dL)	206,7 ± 41,0	206,0 ± 39,4	211,4 ± 49,9	0,526
LDL (mg/dL)	133,4 ± 34,5	133,2 ± 33,4	134,1 ± 41,3	0,901
HDL (mg/dL)	46,1 ± 11,3	46,3 ± 11,3	44,4 ± 10,9	0,422
Triglicerideo (mg/dL)	135,8 ± 68,2	132,0 ± 65,7	159,9 ± 79,7	0,048
Uréia (mg/dL)	30,2 ± 11,07	29,3 ± 8,6	35,6 ± 20,0	0,005
Albumina (g/dL)	4,3 ± 0,35	4,3 ± 0,3	4,4 ± 0,4	0,166
Ácido úrico (mg/dL)	4,5 ± 1,38	4,4 ± 1,2	5,1 ± 1,8	0,017
Creatinina (mg/dL)	0,87 ± 0,31	0,82 ± 0,19	1,07 ± 0,33	0,001
Cistatina C (mg/L)	0,89 ± 0,25	0,86 ± 0,17	1,07 ± 0,48	<0,001
MDRD-FG (mL/1.73 m ²)	88,1 ± 23,0	89,3 ± 22,3	79,9 ± 26	0,052
C-G-FG (mL/min)	80,9 ± 30,4	82,6 ± 29,8	69,8 ± 32	0,042
ClCr (mL/min/1.73 m ²)	81,9 ± 30,7	82,2 ± 30,1	80,0 ± 34,6	0,730
CysC-FG1 (mL/min)	95,9 ± 24,0	98,0 ± 22,5	82,6 ± 30,0	0,001
CysC-FG2 (mL/min)	86,2 ± 20,2	87,8 ± 18,9	75,8 ± 24,7	0,004

Os pacientes microalbuminúricos apresentaram maiores níveis séricos de creatinina (mg/dL) quando comparados aos normoalbuminúricos (0,82 ± 0,19 vs 1,07 ± 0,33; $p=0,001$). A média da cysC (mg/L) sérica foi significativamente menor nos normoalbuminúricos (0,86 ± 0,17) do que nos microalbuminúricos (1,07 ± 0,48) ($p<0,001$). Com relação ao ClCr, MDRD e C-G, os níveis médios de FG estimados foram, respectivamente, 81,9 ± 30,7 mL/min/1,73 m²; 88,1 ± 23,0 mL/min/1,73 m² e 80,9 ± 30,4 mL/min. Estimando a FG por meio das equações CysC-FG1 e CysC-FG 2, observou-se média de 95,9 ± 24,0 mL/min e de 86,2 ± 20,2 mL/min, respectivamente (Tabela 5). Além disso, houve diferença significativa

entre o grupo com NA e com MA apenas nos valores do C-G, CysC-FG1 e CysC-FG2 (Tabela 5). A FG calculadas pelas equações CysC-FG1 e CysC-FG2 (mL/min) mostraram valores estatisticamente menores em microalbuminúricos ($82,6 \pm 30,0$ e $75,8 \pm 24,7$) do que em normoalbuminúricos ($98,0 \pm 22,5$ e $87,8 \pm 18,9$; $p= 0,001$ e $p= 0,004$). Da mesma forma, a equação C-G demonstrou valores da FG significativamente menores em microalbuminúricos ($69,8 \pm 32,0$) do que em normoalbuminúricos ($82,6 \pm 29,8$) ($p= 0,042$) (Tabela 5).

Os hipertensos em estudo apresentaram, em média, nível sérico de creatinina de $0,87 \pm 0,31$ mg/dL e da cysC de $0,89 \pm 0,25$ mg/L (Tabela 5). A média da cysC nos homens ($0,95 \pm 0,21$ mg/l) foi discretamente maior do que nas mulheres ($0,86 \pm 0,25$ mg/l) ($p= 0,025$). Os indivíduos com idade ≥ 60 anos apresentaram média de cysC ($0,97 \pm 0,29$ mg/l) mais elevada do que os com idade < 60 anos ($0,79 \pm 0,13$ mg/l) ($p < 0,001$). Ao dividirmos a FG em ≥ 60 e < 60 mL/min/ $1,73$ m² pela equação MDRD, a cysC apresentou média de $0,84 \pm 0,15$ mg/l e $1,38 \pm 0,54$ mg/l, respectivamente ($p < 0,001$)(Tabela 6).

A média da creatinina sérica foi significativamente maior nos homens ($1,04 \pm 0,22$ mg/dL) do que nas mulheres ($0,78 \pm 0,31$ mg/dL) ($p < 0,001$). Os indivíduos com idade ≥ 60 anos apresentaram média de creatinina sérica ($0,92 \pm 0,39$ mg/dL) mais elevada do que aqueles com idade < 60 anos ($0,78 \pm 0,16$ mg/dL) ($p= 0,002$). As médias de creatinina sérica nos pacientes com FG em ≥ 60 e < 60 mL/min/ $1,73$ m², estimada pela equação MDRD, foram de $0,79 \pm 0,16$ e $1,38 \pm 0,11$, respectivamente ($p= 0,015$) (Tabela 6).

Tabela 6. Média da cistatina C (mg/l) e da creatinina (mg/dL) segundo as variáveis idade, sexo e filtração glomerular.

Variáveis	n	Cistatina C		Creatinina	
		Média \pm DP	<i>p</i>	Média \pm DP	<i>p</i>
Masculino	52	$0,95 \pm 0,21$	0,025	$1,04 \pm 0,22$	< 0,001
Feminino	143	$0,86 \pm 0,25$		$0,78 \pm 0,31$	
Idade ≥ 60 anos	104	$0,97 \pm 0,29$	< 0,001	$0,92 \pm 0,39$	0,002
Idade < 60 anos	90	$0,79 \pm 0,13$		$0,78 \pm 0,16$	
*FG ≥ 60	173	$0,84 \pm 0,15$	< 0,001	$0,79 \pm 0,16$	0,015
*FG < 60	14	$1,38 \pm 0,54$		$1,38 \pm 0,11$	

*Filtração glomerular estimada pela equação MDRD.

4.3. Comparação dos Parâmetros Renais

Uma correlação significativa foi observada entre a creatinina e a cistatina C ($r= 0,82$; $p < 0,001$) (Figura 1). As medidas séricas da cysC e da creatinina apresentaram as correlações mais fortes com a microalbuminúria ($r= 0,38$ vs $r= 0,31$; $p < 0,001$, respectivamente) em comparação às equações estimativas da FG e outras variáveis, tais como ácido úrico, pressão sistólica, idade e triglicerídeo. Não houve correlação significativa da microalbuminúria com o ClCr ($p= 0,516$), idade ($p= 0,085$) e triglicerídeo ($p= 0,240$) (Tabela 7).

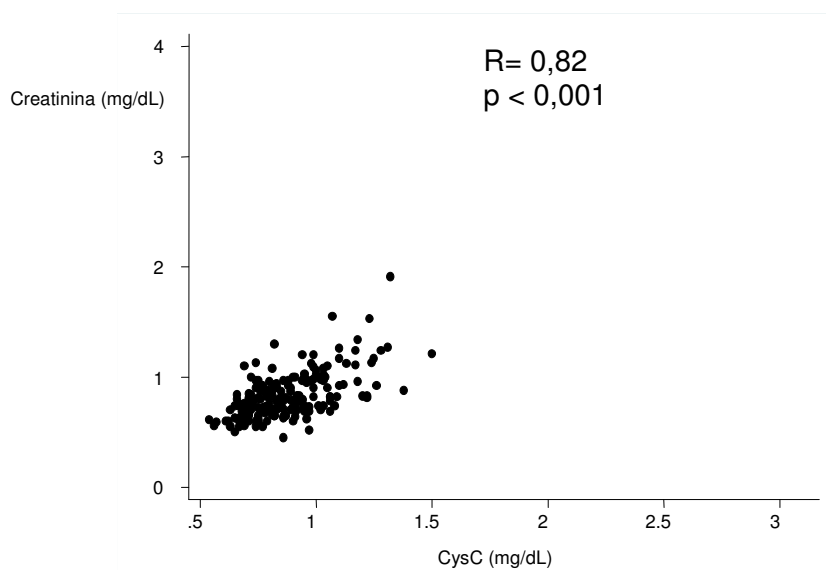


Figura1. Correlação entre creatinina sérica e cysC sérica em 199 pacientes hipertensos. Coeficiente de correlação $r = 0,82$ ($p < 0,001$).

Tabela 7. Correlações entre microalbuminúria e outras variáveis.

Variáveis	Microalbuminúria (n=199)	<i>p</i> valor
CysC sérica	0,38	< 0,001
Creatinina sérica	0,31	< 0,001
CysC-FG1	0,30	< 0,001
Ácido úrico	0,28	< 0,001
CysC-FG2	0,26	0,001
C-G-FG	0,16	0,020
MDRD-FG	0,15	0,031
Pressão sistólica	0,14	0,041
Idade	0,12	0,085
Triglicerídeo	0,08	0,240
ClCr	0,05	0,516

No que diz respeito às correlações da creatinina e da cistatina C com a idade, pressão sistólica e triglicerídeo, foi verificado que ambas não tiveram correlações significantes com triglicerídeo, porém em relação às outras variáveis (PAS e idade), a cistatina C foi a que mais se correlacionou significativamente com a pressão ($r = 0,28$; $p < 0,001$ vs $r = 0,19$; $p = 0,005$) e com a idade ($r = 0,37$; $p < 0,001$ vs $r = 0,22$; $p = 0,001$) em comparação à creatinina (Tabela 8). No entanto, a pressão diastólica não se correlacionou com cysC, MA e creatinina.

Tabela 8. Correlações da creatinina e cistatina C séricas com fatores de risco presentes na hipertensão.

	Cistatina C (n=195)	p valor	Creatinina (n=199)	p valor
Ácido úrico	0,44	< 0,001	0,50	< 0,001
Idade	0,37	< 0,001	0,22	0,001
Pressão sistólica	0,28	< 0,001	0,19	0,005
Triglicerídeo	0,13	0,076	0,07	0,310

Analisando os pacientes com cistatina C e creatinina aumentadas (CysC > 0,95 mg/L e SCr >1,2 mg/dL respectivamente) e presença de microalbuminúria (> 30 e < 300 mcg/dia), e que simultaneamente apresentavam hipertensão arterial sistólica (PAS > 150 mmHg), hipertrigliceridemia (tg > 150 mg/dL) e idade igual ou superior a 60 anos, observamos que percentual de cistatina C elevada foi maior que o observado naqueles com aumento da creatinina e microalbuminúria. Assim, o percentual de aumento da CysC foi de 40,2% nos pacientes com HA sistólica, 29,5% nos com hipertrigliceridemia e 44,2% nos idosos. Porém, somente a microalbuminúria apresentou diferença estatisticamente significativa com a variável triglicerídeo ($p = 0,034$)(Tabela 9).

Tabela 9. Percentual de microalbuminúria, creatinina >1,2 mg/dL e cysC >0,95md/L segundo as variáveis pressão sistólica, triglicerídeos e idade.

Total (n=199)	PAS (mmHg)		Triglicerídeos (mg/dL)		Idade (anos)	
	≤ 150 n(%)	> 150 n(%)	≤ 150 n(%)	> 150 n(%)	< 60 n(%)	≥ 60 n(%)
SCr >1,2 mg/dL (n=15)	7(5,6%)	8(10,9%)	10(7,2%)	5(8,2%)	2(2,1%)	13(12,3%)*
CysC>0,95mg/L (n=56)	27(22,1%)	29(40,2%)*	38(28,3%)	18(29,5%)	10(11,1%)	46(44,2%)**
Microalbuminúria (n=27)	11(8,8%)	16(21,9%) ^a	14(10,1%)	13(21,3%) ^b	8(8,6%)	19(18,1%)

Significância estatística: *p= 0,007; ** p< 0,001; ^a p= 0,009; ^b p= 0,034;

Entre os pacientes com microalbuminúria, a creatinina (>1,2 mg/dL) estava elevada em 18,52% e cistatina C (> 0,95 mg/L) em 51,85% (Figura 2).

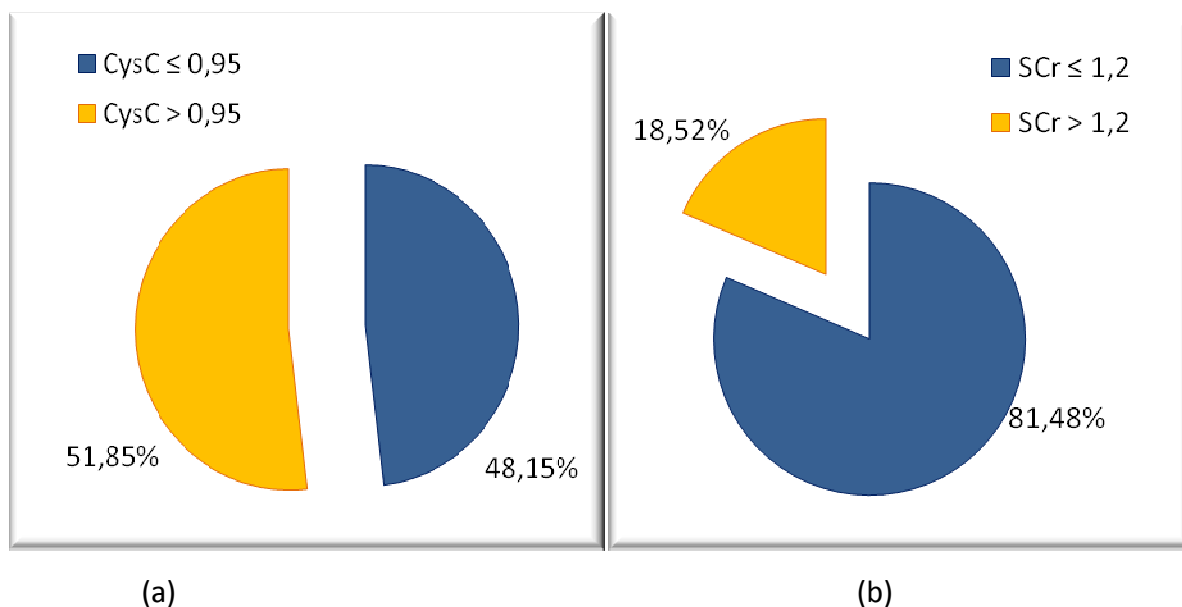


Figura 2. Percentuais de (a) cistatina C (> 0,95 mg/L) e (b) creatinina (> 1,2 mg/dL) em pacientes com microalbuminúria (n= 187).

É interessante notar que nos pacientes com FG ≥ 60 mL/min/1,73 m², estimada pela equação MDRD, os percentuais de creatinina (>1,2 mg/dL) e cistatina C (>0,95 mg/L) elevadas foram de 2,89% e 21,97%, respectivamente (Figura 3). Da mesma forma,

observamos que nos pacientes com $FG \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, estimada pela equação CysC-FG1, os percentuais de creatinina ($>1,2 \text{ mg/dL}$) e cistatina C ($>0,95 \text{ mg/L}$) elevadas foram de 4% e 23% respectivamente (Figura 4).

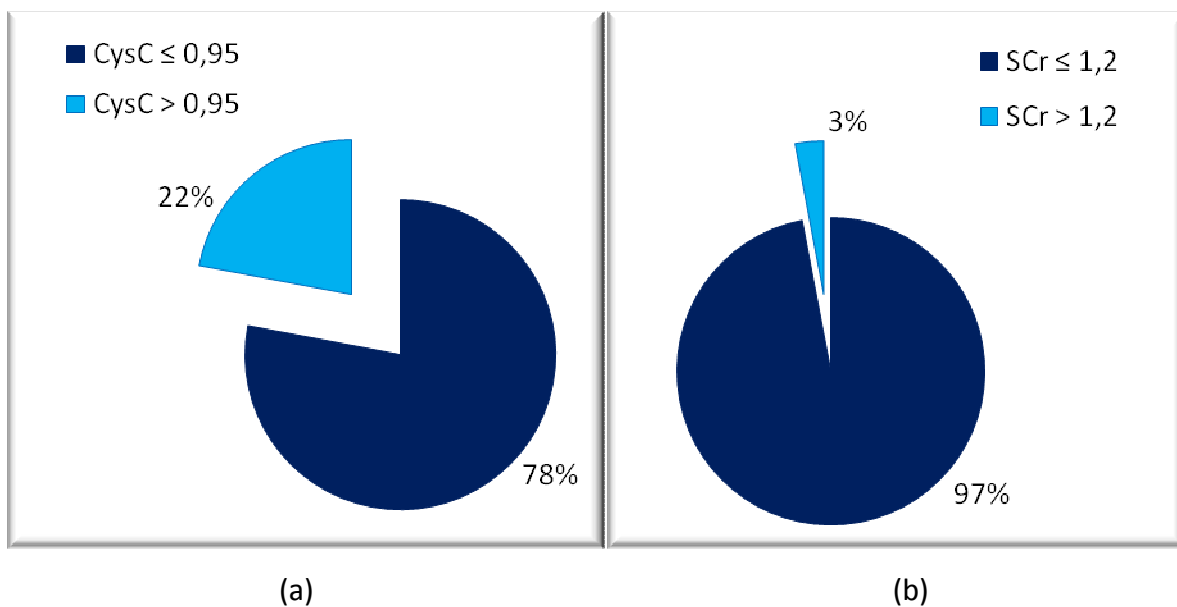


Figura 3. Percentuais de (a) cistatina C ($> 0,95 \text{ mg/L}$) e (b) creatinina ($> 1,2 \text{ mg/dL}$) em pacientes com $FG \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ estimada pela equação MDRD ($n= 187$).

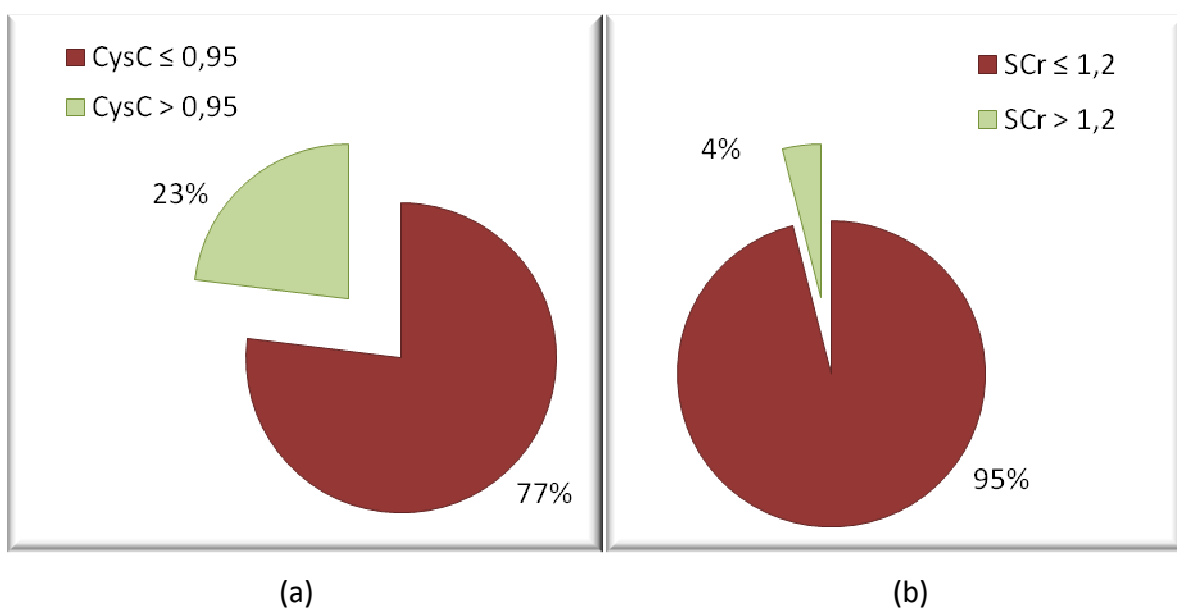


Figura 4. Percentuais de (a) cistatina C ($> 0,95 \text{ mg/L}$) e (b) creatinina ($>1,2 \text{ mg/dL}$) em pacientes com $FG \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ estimada pela equação CysC ($n= 187$).

Em seguida, nós comparamos a prevalência de pacientes com $FG < 60$ mL/min/1,73 m² entre os diferentes métodos de aferição da FG. Como podemos ver na Tabela 10, a prevalência de pacientes classificados como possíveis portadores de DRC ($FG < 60$ mL/min/1,73 m²) variou em mais de 300%. Os maiores valores foram observados com o ClCr e C-G (24,6% e 23% respectivamente) e os menores foram com a CysC-FG1, MDRD e CysC-FG2 (6%, 7,5% e 9% respectivamente).

Tabela 10. Frequência e percentual dos pacientes em relação aos diferentes marcadores de filtração glomerular (n= 187).

Estimativas	FG ≥60 n(%)	FG <60 n(%)
ClCr	141 (75,4%)	46 (24,6%)
MDRD	173 (92,5%)	14 (7,5%)
C-G	144 (77%)	43 (23%)
CysC-FG1	176 (94%)	11 (6%)
CysC-FG2	170 (91%)	17 (9%)

Todas as medidas da FG baseadas na creatinina (MDRD, C-G, ClCr), ao serem correlacionadas com as medidas séricas e estimadas encontradas pela cistatina C, apresentaram resultados estatisticamente significantes ($p < 0,001$). Em comparação ao C-G e o ClCr, a equação MDRD apresentou, em todos os casos, as correlações mais fortes. Dentre todas as combinações, a correlação mais forte foi encontrada entre a equação CysC-FG2 e MDRD ($r = 0,86$; $p < 0,001$) (Figura 5 e Tabela 11).

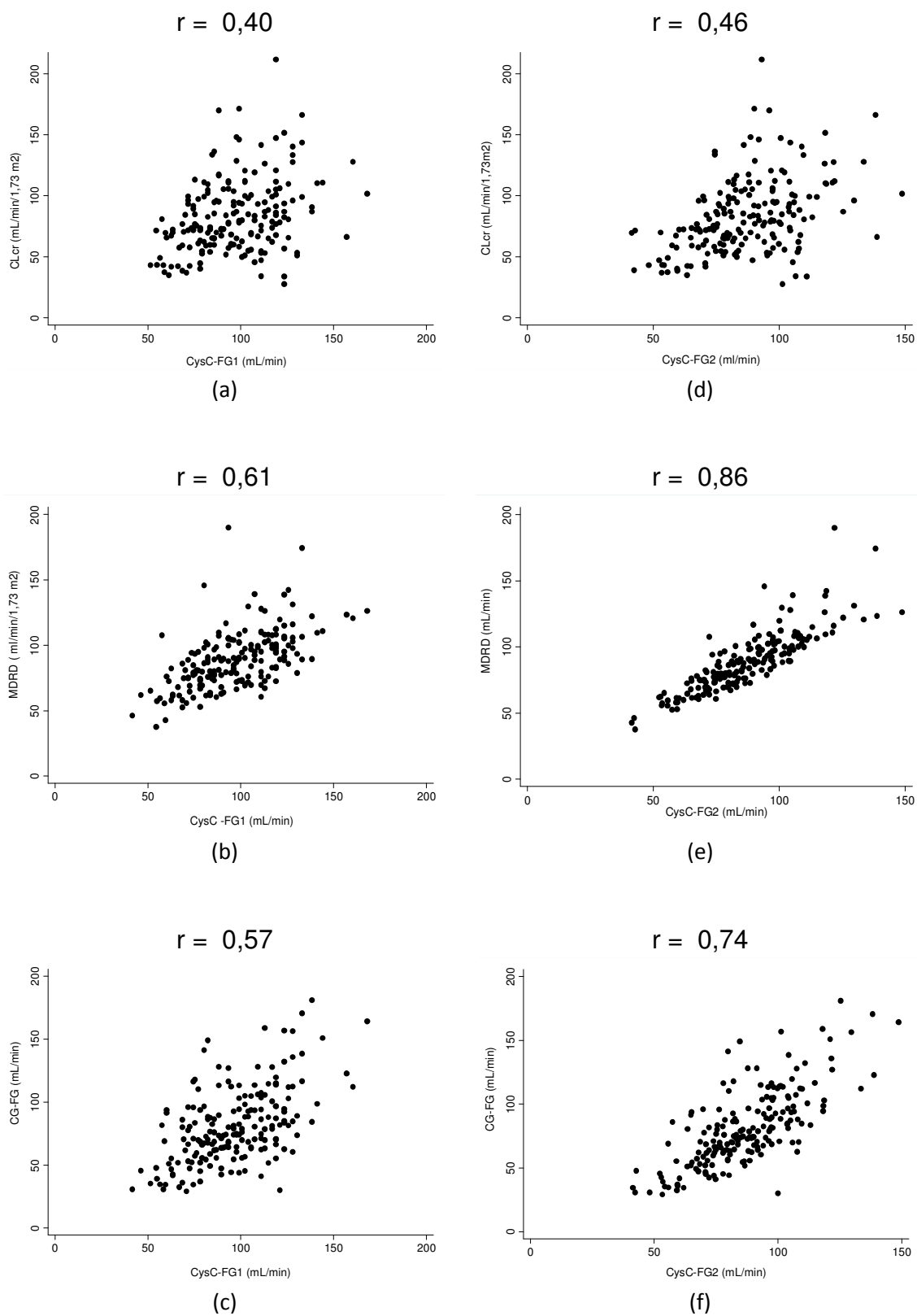


Figura 5. Correlação entre CysC-FG1 com (a) ClCr, (b) MDRD-FG, (c) C-G-FG, e correlação entre CysC-FG2 com (d) ClCr, (e) MDRD-FG e (f) C-G-FG em 199 indivíduos hipertensos. Os coeficientes de correlação são (a) 0,36 (b) 0,61 (c) 0,52 (d) 0,45 (e) 0,88 e (f) 0,71 ($p < 0,001$).

Tabela 11. Coeficientes de correlação entre medidas séricas e estimadas baseadas na creatinina e na cysC.

Versus	ClCr	MDRD	C-G	<i>p</i>
Cistatina C	0,41	0,59	0,54	< 0,001
CysC-FG1	0,40	0,61	0,57	< 0,001
CysC-FG2	0,46	0,86	0,74	< 0,001
MDRD	0,41	-	0,66	< 0,001

Ao dividir os pacientes com $FG \geq 60$ mL/min e $FG < 60$ mL/min, observamos que houve uma grande variabilidade do percentual de indivíduos com microalbuminúria naqueles com $FG < 60$ mL/min. Assim, apresentam MA, 45% dos pacientes com $FG < 60$ mL/min avaliada pela CysC-FG1, enquanto que para o ClCr este valor caiu para 13,04%. Já nos indivíduos com $FG \geq 60$, a prevalência de MA não variou de forma importante entre as medidas da FG permanecendo entre 11,11 e 14,18% (Tabela 12).

Tabela 12. Prevalência de microalbuminúria (%) analisada por diferentes estimativas de Filtração glomerular (n=187).

FG*	ClCr	MDRD	C-G	CysC-FG1	CysC-FG2
≥ 60	14,18	13,29	11,11	11,93	12,94
< 60	13,04	21,43	23,26	45,45	23,53

*FG- Filtração glomerular em mL/min/1,73m² para ClCr e MDRD, e em mL/min para C-G, CysC-FG1 e FG2.

É interessante observar que ao compararmos os valores da microalbuminúria entre os pacientes com $FG \geq 60$ mL/min com os com $FG < 60$ mL/min, verificamos que esta diferença só foi estatisticamente significativa quando a FG foi estimada pela C-G, CysC-FG1 e CysC-FG2 (Tabela 13 e Figura 6). A maior variação percentual encontrada entre a média da microalbuminúria nos pacientes com $FG \geq 60$ e $FG < 60$ mL/min foi de 403,27% utilizando a estimativa CysC-FG1 e a menor variação foi de 31,37%, com o ClCr (Figura 7).

Tabela 13. Valores médios da microalbuminúria observados nas diferentes medidas da filtração glomerular.

Equações estimativas	Taxa Filtração Glomerular		p valor
	FG ≥60	FG <60	
	Média (±DP)	Média (±DP)	
CICr	23,84 (± 50,61)	31,32 (± 66,83)	0,424
MDRD	24,04 (± 51,71)	46,00 (± 85,60)	0,151
C-G	20,41 (± 45,7)	43,32 (± 76,5)	0,016
CysC-FG1	20,76 (± 42,7)	104,48 (± 130,4)	< 0,001
CysC-FG2	22,54 (± 47,8)	57,15 (± 99,0)	0,013

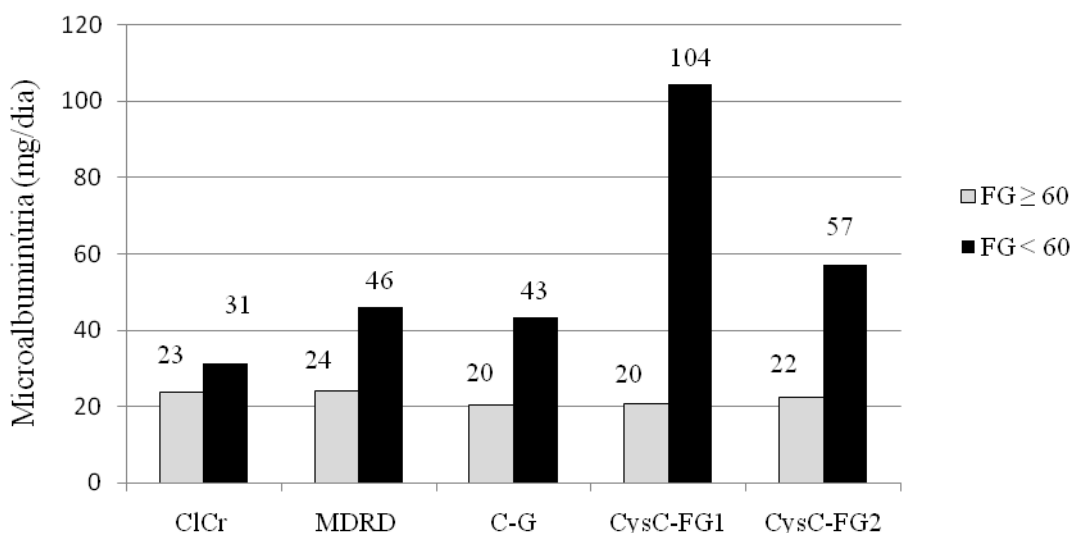


Figura 6. Valores médios da microalbuminúria avaliados por diferentes estimativas da filtração glomerular.

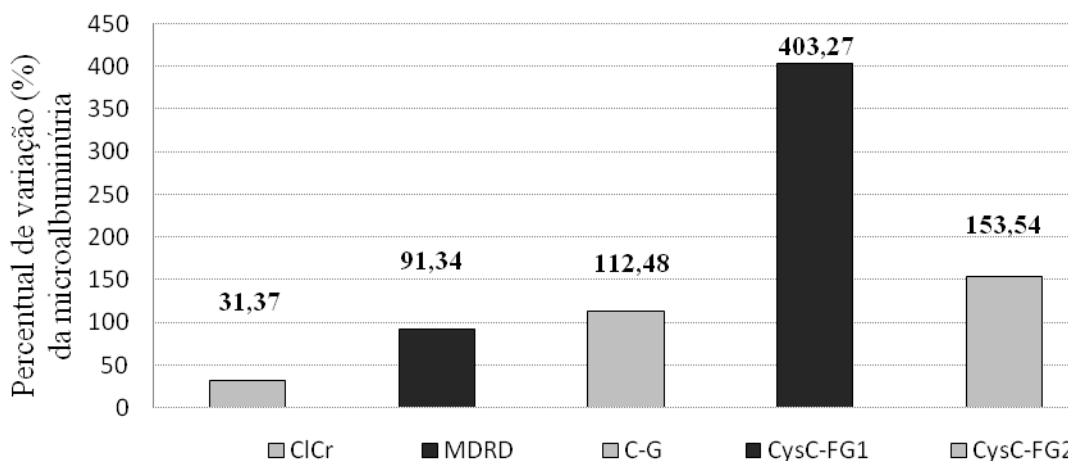


Figura 7. Variação percentual da microalbuminúria entre FG < 60 versus ≥ 60 mL/min/1,73 m².

Para analisar a concordância, o viés e a precisão do *clearance* de creatinina, equação Cockcroft-Gault e fórmulas CysC-FG1 e CysC-FG2 em relação à equação MDRD, utilizamos a análise de Bland-Altman. A diferença média e o limite de concordância ($\pm 1,96DP$) da equação MDRD foram de: -5,5 mL/min (-64,0 a 52,9) para o *clearance* de creatinina; -6,9 mL/min (-52,0 a 38,2) para o C-G; 8,3 mL/min (-32,2 a 48,9) para a CysC-FG1, e -1,3 mL/min (-24,1 a 21,4) para a CysC-FG2. A precisão do ClCr e das equações CysC-FG1, CysC-FG2 e C-G em relação à equação MDRD foram de: 29,84; 20,72; 11,63 e 23,04 mL/min, respectivamente. A estimativa CysC-FG2 demonstrou o menor viés e a maior precisão com os valores da equação abreviada MDRD (Figura 8).

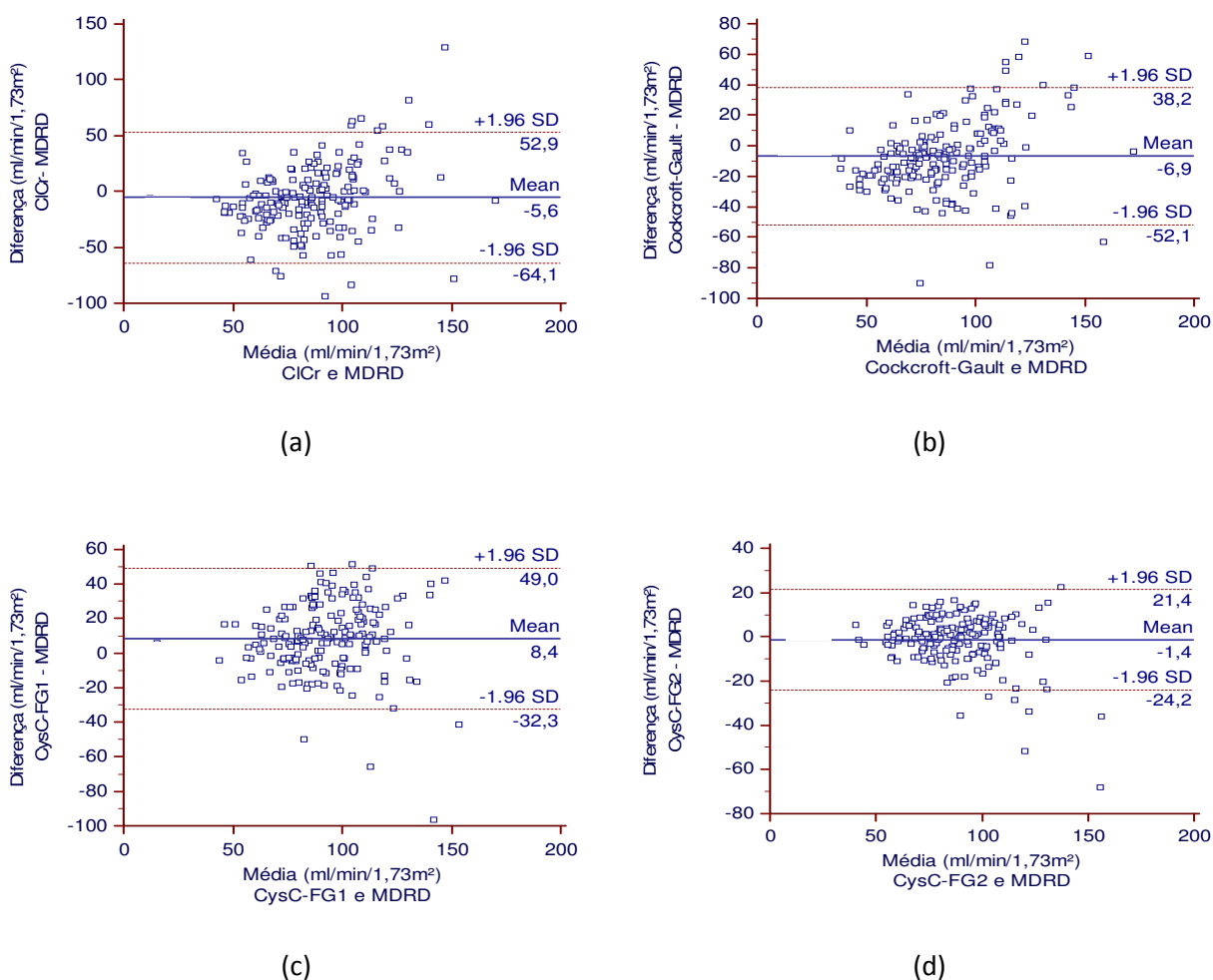


Figura 8. Análise Bland-Altman plot para diferenças entre a FG estimada pela equação MDRD e (a) *clearance* de creatinina medido, equações (b) C-G, (c) CysC-FG1 e (d) CysC-FG2. As linhas pontilhadas indicam os limites de concordância (95%).

4.4. Fatores Associados aos Parâmetros Renais

O *odds ratio* (OR) foi calculado, mediante a análise de regressão logística, com o objetivo de estimar o risco das variáveis cistatina C ($> 0,95$ mg/L), pressão sistólica (> 150 mmHg), triglicerídeo (> 150 mg/dL) e idade ≥ 60 anos, estarem ou não associadas à presença de microalbuminúria nos sujeitos hipertensos. Dentre os fatores identificados com maior relevância, podemos citar: a cistatina C ($> 0,95$ mg/L) com OR de 3,2 (IC de 95% 1,40-7,42; $p= 0,006$); a pressão sistólica (>150 mmHg) com OR de 2,9 (IC de 95% 1,26-6,67; $p= 0,012$) e triglicerídeo (> 150 mg/dL) com OR de 2,4 (IC de 95% 1,05-5,47; $p= 0,038$). Entretanto, o fator idade ≥ 60 anos não foi estatisticamente significativo ($p= 0,057$) (Tabela 14).

Tabela 14. Fatores associados à presença de microalbuminúria nos pacientes hipertensos.

Fatores de risco	OR	95% IC	<i>p</i> valor
Cistatina C > 0.95 mg/dL	3,2	1,40 - 7,42	0,006
Pressão sistólica > 150 mmHg	2,9	1,26 - 6,67	0,012
Triglicerídeo > 150 mg/dL	2,4	1,05 - 5,47	0,038
Idade ≥ 60 anos	2,3	0,97 - 5,65	0,057

OR= odds ratio; CI = intervalo de confiança ($p<0,05$).

Da mesma forma, analisando variáveis independentes associadas à cysC ($> 0,95$ mg/L) alterada em sujeitos hipertensos, observou-se que a idade ≥ 60 anos apresentou um OR de 6,3 (IC de 95% 2,95-13,60; $p< 0,001$), a microalbuminúria OR de 3,2 (IC de 95% 1,40-7,42; $p= 0,006$) e a pressão sistólica um OR de 2,4 (IC de 95% 1,25-4,48; $p= 0,008$). Porém, a variável triglicerídeo (> 150 mg/dL) não foi significativamente associada à cistatina C alterada ($p= 0,869$) (Tabela 15).

Tabela 15. Fatores associados à cistatina C > 0,95 mg/dL nos pacientes hipertensos (n=187).

Fatores de risco	OR	95% IC	p valor
Idade ≥60 anos	6,3	2,95 - 13,60	< 0,001
Microalbuminúria (mg/dia)	3.2	1.40 - 7.42	0,006
Pressão sistólica >150 mmHg	2,4	1,25 - 4,48	0,008
Triglicérideo > 150 mg	1,0	0,54 – 2,05	0,869

OR= odds ratio; CI = intervalo de confiança (p< 0,05).

Para calcular a probabilidade dos sujeitos hipertensos apresentarem microalbuminúria foram estabelecidas as seguintes condições: 1) pressão sistólica > 150 mmHg; 2) triglicérideo > 150 mg/dL; 3) Idade > 60 anos; 4) Ácido úrico ≥ 6 mg/dL; 5) Filtração glomerular entre 60-89 mL/min/1,73 m² (estágio 2), utilizando como estimativas, o ClCr, a equação MDRD, a equação C-G e as equações CysC-FG1 e CysC-FG2, baseadas na cistatina C.

Na análise dos parâmetros citados anteriormente, as maiores probabilidades encontradas, em todas as condições, foram com o *clearance* de creatinina (53,2%), a fórmula CysC-FG1 (49,2%) e equação MDRD (48%). A pior probabilidade encontrada foi com a equação C-G (41,9%) (Tabela 16).

Tabela 16. Contribuição da PAS > 150 mmHg, TG > 150 mg/dL, Idade (anos) e ácido úrico ≥ 6 mg/dL na probabilidade dos pacientes com HA primária apresentarem microalbuminúria (n= 187).

Estimativas da FG (60-89 mL/min)	Variáveis				PMH
	PAS > 150	TG > 150	Idade > 60	Ác. úrico ≥ 6	
	1	0	0	0	25,6%
Clearance de creatinina	1	1	0	0	32,5%
	1	1	1	0	37,3%
	1	1	1	1	53,2%
	1	0	0	0	23,2%
MDRD	1	1	0	0	29,5%
	1	1	1	0	34,3%
	1	1	1	1	48%
	1	0	0	0	18,3%
Cockcroft-Gault	1	1	0	0	24,3%
	1	1	1	0	29%
	1	1	1	1	41,9%
	1	0	0	0	25,2%
CysC-FG1	1	1	0	0	31,3%
	1	1	1	0	35,8%
	1	1	1	1	49,2%
	1	0	0	0	23%
CysC-FG2	1	1	0	0	29,4%
	1	1	1	0	34%
	1	1	1	1	47,8%

*MDRD - mL/min/1,73 m²; TG – Triglicerídeo; PAS – Pressão arterial sistólica; PMH – Probabilidade de microalbuminúria nos sujeitos hipertensos.

5-Discussão

A doença renal crônica é reconhecida como uma condição clínica que eleva os riscos de falência funcional renal e a ocorrência de complicações cardiovasculares. Em todo o mundo, a prevalência de DRC, em diferentes estágios, tem variado de 6 a 16%²⁸. Considerando que a hipertensão arterial é uma das principais causas de DRC, fica evidente a necessidade de avaliar, de forma precisa, a função renal em pacientes hipertensos.

A determinação da creatinina sérica é ainda bastante usada para estimar a FG, pois é um método simples e barato. Porém, a influência da massa muscular, a baixa sensibilidade e, a considerável variação inter-individual limitam sua utilidade, especialmente em indivíduos idosos, mal nutridos, com distrofia muscular e etc¹⁹². Atualmente, os *guidelines* têm enfatizado a necessidade de calcular a função renal usando equações preditivas, em substituição à dosagem da creatinina isolada, como a Cockcroft-Gault e a MDRD, que são amplamente utilizadas na prática clínica¹⁹³. Nesse sentido, um grande número de nefrologistas tem utilizado tabelas para estimar de forma imediata o ritmo de filtração glomerular¹⁹⁴.

Recentemente, a cysC sérica foi proposta como um novo marcador endógeno de função renal e várias equações baseadas na cysC têm sido desenvolvidas para estimar a filtração glomerular. Diversos estudos têm sido publicados utilizando a cysC como marcador de função renal em vários grupos de pacientes, como portadores de DRC, DM, transplantados, porém até o momento, poucos ensaios investigaram-na em sujeitos hipertensos. Por esse motivo, no presente estudo, avaliamos a importância do uso da cysC na monitorização da função renal em pacientes com hipertensão arterial primária isolada.

No presente estudo, se avaliarmos os níveis séricos médios da cysC na amostra de pacientes hipertensos primários, esse valores são semelhantes aos encontrados por Galteau *et al.*¹²⁷ e Watanabe *et al.*¹⁸⁷ Registra-se ainda, que os níveis médios da creatinina permaneceram dentro do intervalo de referência tanto nos sujeitos com normoalbuminúria (NA) quanto nos com microalbuminúria (MA). Por outro lado, os níveis médios da cysC mostraram-se alterados somente nos indivíduos com MA.

Quanto ao gênero, encontramos uma leve diferença (0,09 mg/L) nos valores médios da cysC. Apesar de essa diferença ter sido estatisticamente significante, seu valor é menor

que o observado com os níveis séricos da creatinina (0,26 mg/dL). Esses resultados assemelham-se aos descritos por Pergande *et al.*¹⁹⁵ e Ognibene *et al.*¹⁹⁶ em indivíduos normais. Contudo, as diferenças nos níveis séricos da cysC, apesar de serem estatisticamente significantes, foram consideradas sem relevância clínica. Por outro lado, estudando a variação biológica da cysC, Keevil *et al.*⁶² encontraram maiores concentrações de creatinina em homens do que em mulheres, porém não observaram diferença nos níveis de cysC.

Galteau *et al.*¹²⁷ também mostraram, em indivíduos com idade entre 20 e 59 anos, uma diferença nos níveis séricos de CysC quanto ao sexo, muito semelhante à encontrada no presente estudo, porém em indivíduos com idade ≥ 60 anos, nenhuma diferença foi relatada. Porém Wasén *et al.*¹⁹⁷ estudando idosos com idade média de 74 anos, encontraram uma associação altamente significativa da creatinina com o gênero ($p < 0,001$).

Por outro lado, Finney *et al.*⁶⁷ avaliando indivíduos com idade ≥ 65 anos, verificaram que os valores de cysC aumentavam com a diminuição da FG relacionada à idade, enquanto que a creatinina não se alterava. Provavelmente, esta deficiência da creatinina pode ser atribuída à perda de massa muscular no envelhecimento. Os níveis de cysC permanecem constantes em sujeitos de 1 a 50 anos de idade, se elevando gradativamente devido ao declínio fisiológico da função renal, decorrente da senescência renal observada em indivíduos mais velhos⁹⁶. Resultados semelhantes foram encontrados por Fliser *et al.*¹⁷⁸ ao estudarem jovens e idosos normotensos, mostraram que as concentrações de creatinina foram idênticas, enquanto as da cysC foram significativamente maiores no grupo dos idosos (67 ± 6 anos).

Em nosso estudo, os indivíduos com idade ≥ 60 anos apresentaram mais microalbuminúria, e valores médios de cysC e creatinina mais elevados do que o restante dos sujeitos pesquisados. No entanto, o percentual de cysC elevada nos indivíduos com idade ≥ 60 anos foi muito maior em comparação à creatinina e MA. A microalbuminúria não apresentou correlação estatisticamente significativa com a idade, enquanto a cysC mostrou uma correlação mais forte com idade do que a creatinina. Além disso, a idade avançada não pode ser considerada um fator predisponente à microalbuminúria, porém, dentre todas as variáveis associadas à cysC alterada, foi a que mais se destacou. De forma semelhante, Wasén *et al.*¹⁹⁷ encontraram uma correlação mais forte dos níveis de cysC com a idade do que com a creatinina e a MA. Estes achados confirmam relatos anteriores de outros autores^{127,196,198}.

Nesse mesmo estudo, Wasén *et al.*¹⁹⁷ encontraram uma correlação entre cysC e MA moderadamente mais forte ($r= 0.174$; $p<0,001$) do que a da creatinina com MA ($r= 0,075$; $p=0,009$). Em outro trabalho, os citados autores¹⁸⁴ relataram uma correlação estatisticamente significativa da cysC ($p= 0,045$) e estimativa MDRD₇ ($p= 0,014$) com proteinúria, mas não com concentrações de creatinina ($p= 0,08$) ou equação Cockcroft-Gault ($p= 0,16$). Nesse trabalho, a única variável associada à microalbuminúria foi a cysC ($p= 0,047$).

Semelhante aos achados de Wasén *et al*, os resultados encontrados em nosso estudo mostraram que, dentre as diversas variáveis analisadas, incluindo a creatinina e equações estimativas, a cysC foi a que mais se correlacionou com a microalbuminúria. Além disso, nos pacientes com MA presente, o percentual de valores elevados de cysC foi muito maior em comparação ao da creatinina. A correlação entre cysC e MA que encontramos foi mais forte que a relatada por Watanabe *et al.*¹⁸⁷ ($r= 0,26$; $p= 0,044$). Na análise OR, valores alterados de cysC estavam fortemente associados à presença de MA, da mesma forma, a presença de MA estava fortemente associada à valores alterados de cysC. Os indivíduos com microalbuminúria demonstraram um maior percentual de valores alterados de cysC do que de creatinina.

Na prática clínica, a microalbuminúria serve como um preditor de lesão microvascular, desenvolvimento de proteinúria, severidade da hipertensão e de mortalidade cardiovascular em pacientes com hipertensão essencial, independente da presença de outros fatores de risco^{187,189}. Vários estudos têm demonstrado uma associação da microalbuminúria com sinais precoces da hipertensão e danos vasculares ateroscleróticos, como hipertrofia ventricular esquerda e aumento de espessura da carótida. Outro importante fator de risco é a pressão arterial sistólica que está linearmente relacionada com todas as causas de mortalidade e mortalidade cardiovascular em indivíduos jovens ou idosos¹⁹⁹⁻²⁰². No presente estudo, a prevalência de microalbuminúria foi de 13,6%, um resultado dentro do intervalo esperado para o tipo de população estudada, concordando assim, com a prevalência de 13,7% relatada por Stamm *et al.* em 153 hipertensos em tratamento²⁰³.

Avaliando marcadores para lesão de órgãos-alvo na hipertensão arterial, Watanabe *et al.*¹⁸⁷ relataram uma correlação da cysC com a microalbuminúria, com o índice de massa ventricular esquerda e com espessura íntima-média carotídea. Os referidos autores¹⁸⁷

também demonstraram que ambas, MA e cysC, foram diretamente associadas à pressão arterial sistólica, ao contrário da creatinina e do ClCr. Da mesma forma, Skalska et al.²⁰⁴ avaliando a associação entre função renal e espessura íntima-média carotídea em 87 hipertensos (51,7% diabéticos), demonstraram que, após exclusão da idade, cada aumento de 0,1 mg/L de cysC estava significativamente associado com 56% de probabilidade de ter uma espessura íntima-média carotídea maior que 0,9 mm, o que confirmou os dados anteriores de Watanabe et al.¹⁸⁷.

Os resultados da presente pesquisa indicaram uma diferença estatisticamente significativa nos valores da pressão sistólica entre o grupo com e sem microalbuminúria. A pressão sistólica apresentou uma correlação mais forte com a cysC, quando comparado à MA e creatinina. Inclusive, esta mesma correlação entre cysC e pressão arterial encontrada em nossos estudos, mostrou-se mais forte que a registrada por Watanabe et al.¹⁸⁷. Por outro lado, os resultados mostraram que a pressão sistólica esteve mais associada à presença de microalbuminúria do que a valores elevados de cysC, embora nos indivíduos com pressão sistólica >150mmHg, o percentual de cysC alterada tenha sido maior em comparação ao de creatinina e microalbuminúria.

Esses achados são confirmados por Watanabe et al.²⁰⁵ que investigaram o efeito de um bloqueador do receptor da angiotensina II (valsartan) na função e hemodinâmica intrarenal de 30 pacientes com hipertensão essencial, não diabéticos. Os pacientes com MA tiveram maiores níveis de cysC comparado aos pacientes sem MA. O tratamento reduziu, significativamente, os níveis séricos da cysC, bem como houve redução da pressão sistólica e diastólica, e diminuiu a MA, enquanto os níveis de creatinina permaneceram inalterados.

Peralta et al. também analisaram a importância da pressão na função renal utilizando a cysC e ClCr em pacientes do *Heart and Soul Study*. Eles observaram que a cysC foi linearmente associada com as concentrações da cysC, enquanto o ClCr foi associado significativamente apenas nos sujeitos com ClCr < 60 mL/min. Não foi encontrada associação entre pressão diastólica com cysC ou ClCr, fato também ocorrido em nosso estudo e no de Watanabe et al.¹⁸⁷. Peralta et al.¹⁶² concluíram que esta associação com a cysC em sujeitos considerados normais pelas medidas da creatinina, fornece novos entendimentos da associação função renal e controle da hipertensão. Kestenbaum et al.²⁰⁶ confirmaram os dados de Peralta et al.¹⁶² ao afirmarem que diferenças na função renal indicadas pelos níveis

de cysC, estão associadas com incidência de hipertensão essencial em indivíduos sem doença clínica renal ou cardiovascular.

Anormalidades lipídicas em combinação com proteinúria têm sido observadas tanto em pacientes diabéticos como em não diabéticos, mesmo na ausência de doença renal. Na dislipidemia existe uma elevação do colesterol total, das partículas VLDL, IDL, LDL, bem como elevados níveis de triglicerídeos e apolipoproteína B¹⁸⁷. Por outro lado, os níveis de HDL correlacionam-se negativamente com a proteinúria.

No presente estudo, as variáveis lipídicas como colesterol e LDL elevaram-se no grupo com MA, e os níveis de HDL foram reduzidos nestes pacientes, embora sem significância estatística. Confirmando dados da literatura, os triglicerídeos elevaram-se de forma significativa no grupo com microalbuminúria ($p= 0,048$). Watanabe *et al.*¹⁸⁷ também encontrou uma associação significativa da microalbuminúria com o colesterol-HDL ($p= 0,022$).

Em nosso estudo, não houve uma correlação estatisticamente significativa dos triglicerídeos com a cysC, MA e creatinina. Por outro lado, na análise de regressão logística univariada, os triglicerídeos (>150 mg/dL) esteve significativamente associado à microalbuminúria ($p= 0,038$), enquanto, não houve significância estatística na associação entre os triglicerídeos e valores de cysC $> 0,95$ mg/L ($p= 0,869$). Watanabe *et al.*¹⁸⁷ mostrou resultados semelhantes, pois em seu estudo não houve nenhuma correlação da cysC com qualquer fator de risco metabólico. Além disso, ao avaliarmos o percentual de creatinina $> 1,2$ mg/dL, cysC $> 0,95$ md/L e microalbuminúria em indivíduos com triglicerídeos ≤ 150 e > 150 mg/dL, verificamos que apenas a microalbuminúria apresentou uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p= 0,034$).

Também no estudo de Ognibene *et al.*¹⁹⁶, outros parâmetros como glicemia em jejum, colesterol total, HDL colesterol, triglicerídeos, ALT (alanino aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase), γ -GT (gamma-glutamil transpeptidase) e parâmetros hematológicos, não foram significativamente associados às concentrações plasmáticas da cysC em análise univariada.

Visto que a microalbuminúria é geralmente determinada por urina de 24hs, ela é influenciada por várias condições fisiológicas, incluindo atividade física, postura corporal, enfermidades agudas com febre, e etc. Além disso, na urina 24hs, existe o desconforto de repetidas coletas de urina, o que também dificulta a coleta precisa em idosos.

A grande vantagem da cysC é sua produção constante por todas as células nucleadas, o qual é independente da massa muscular, idade, sexo, condições inflamatórias, sem contar com a ausência de secreção ou absorção tubular. Entretanto, algumas situações específicas questionam a utilidade da cysC, como no caso de indivíduos portadores de doenças malignas, distúrbios da tireóide ou pacientes em tratamento com drogas imunossupressoras e glicocorticóides. Contudo, a necessidade de amostra única torna a cysC uma escolha fidedigna e viável em idosos, crianças e pessoas com deficiência cognitiva ou motora.

No entanto, para avaliarmos a massa relativa de tecido funcional renal e assim o número de néfrons funcionantes, o teste mais utilizado para a função renal é a estimativa da filtração glomerular (FG). Para estimar a FG no presente estudo, utilizamos diversas equações que foram baseadas fundamentalmente nas concentrações séricas da creatinina ou da cysC.

Avaliando nossos resultados, encontramos uma correlação significativa entre as medidas da creatinina e da cysC nos indivíduos hipertensos em geral ($r = 0,82$). Visto que nossa população é mista, ou seja, composta de indivíduos adultos e idosos, nossa correlação foi mais forte do que a encontrada em dois trabalhos de Wasén *et al.*^{184,197} em pacientes idosos ($r = 0,55$ e $r = 0,61$; respectivamente), porém mais fraca do que a relatada por Bicik *et al.*²⁰⁷ ($r = 0,92$) em 84 pacientes hipertensos e por Uzun *et al.*¹⁹⁸ em pacientes adultos com DRC ($r = 0,88$), provavelmente, devido à deficiência da creatinina sérica na avaliação renal em idosos.

Bicik *et al.*²⁰⁷ demonstraram que as curvas ROC da creatinina e da cysC foram similares em um cut-off de $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ estabelecido pelo ClCr. Enquanto em cut-off de $80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ as AUCs foram de 0,62 para a creatinina e 0,81 para os níveis de cysC. Da mesma forma, Mussap *et al.*¹²² também mostraram uma correlação significativa entre a SCr e cysC em indivíduos com ClCr menor que $80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, enquanto que em sujeitos com ClCr maiores que este nível, não foi encontrada correlação. Vale ressaltar que, apesar de termos encontrado em nossos resultados uma média geral de FG de $86 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, conseguimos ainda obter uma boa correlação da creatinina com a cysC.

Toffaletti e McDonnell¹³⁵ afirmaram que a variabilidade intra-individual da creatinina e da cysC são similares e que, devido à baixa individualidade, a cysC tem menos limitações do que a creatinina para, como um teste de triagem, detectar FG reduzida. No entanto, Keevil *et al.*⁶² ao preferiram optar pela creatinina sérica para detectar mudanças temporais

da função renal em indivíduos com doença renal estabilizada. Porém, contrariando a declaração de Keevil *et al.*⁶², Schüick *et al.*¹⁷⁰ afirmaram, utilizando o *clearance* de inulina, que em pacientes com DRC avançada, para o mesmo nível de diminuição da FG, não houve diferença significativa no aumento da cysC e da creatinina séricas, embora a secreção tubular dessa última estivesse aumentada.

Quando avaliamos em nosso estudo os níveis séricos elevados da creatinina (> 1,2 mg/dL) e da cysC (> 0,95 md/L) em FG ≥ 60 mL/min/1,73 m², tanto estimado pela equação MDRD, quanto pela CysC-FG1, verificamos um maior percentual de cysC elevada em comparação à creatinina. Estes resultados revelam que a cysC pode ser um teste de triagem simples e sensível para leves mudanças na FG, refletindo também a diminuição da FG que está presente em idosos^{183,208}. Com isso, a cysC parece identificar um estado “pré-clínico” de disfunção renal que não é detectado com a creatinina sérica ou FG estimada¹⁸⁵. Comparada à creatinina sérica, a medida da cysC sérica demonstra ter maior acurácia em detectar mudanças na filtração glomerular em adultos e idosos, tanto saudáveis, quanto na presença de comorbidades^{180,181,183}.

Desta forma, Fliser *et al.*¹⁷⁸ utilizando o *clearance* de inulina, demonstraram em indivíduos com idade média de 67 anos que a concentração sérica da cysC é melhor um marcador de função reduzida do que a creatinina sérica, em indivíduos com concentrações de creatinina plasmática dentro do intervalo normal. Além disso, níveis elevados de cysC, mesmo dentro de um intervalo relativamente normal da função renal, foram associados com envelhecimento mal sucedido, eventos cardiovasculares e mortalidade^{161,186}.

Harmoinem *et al.*²⁰⁹, estudando pacientes (média 57 anos) encontraram similaridade da cysC sérica com MDRD e C-G quando o IMC era anormal (< 20 ou > 25 kg/m²) ou quando a FG era normal ou moderadamente reduzida. Semelhantes aos dados encontrados por Harmoinem *et al.*, nossos resultados também indicaram uma boa correlação dos níveis séricos de cysC com as fórmulas C-G (r= 0,51) e MDRD (r= 0,59), com IMC > 25 kg/m² e FG levemente reduzida. Porém, nossas correlações foram mais fracas do que as encontradas por Wasén *et al.*¹⁸⁴ entre a cysC sérica e estimativa C-G corrigida pela superfície corporal (r= 0,61) e equação MDRD₇ (r= 0,68) (p< 0,001). Além disso, Watanabe *et al.*¹⁸⁷ e Bிகිk *et al.*²⁰⁷ relataram correlações significantes entre a cysC sérica e *clearance* de creatinina (r= 0,61 e r= 0,87, respectivamente) em pacientes com hipertensão. Entretanto, nossos resultados

apontaram uma correlação mais fraca entre o *clearance* de creatinina e a cysC sérica ($r=0,41$).

Hojs *et al.*²¹⁰ demonstraram que a cysC sérica é um marcador mais confiável da filtração glomerular em idosos do que a equação C-G. Posteriormente, avaliando 164 pacientes com DRC estágios 2-3 (FG 30-89 mL/min/1,73m²), Hojs *et al.*²¹¹ relataram que não houve diferença na acurácia diagnóstica entre a cysC sérica e a equação MDRD, e que em pacientes mulheres a cysC sérica teve maior acurácia diagnóstica do que a equação C-G. Com uma população muito semelhante à utilizada por Hojs *et al*, nós também encontramos uma boa correlação da cysC com a fórmula C-G, embora tenha sido levemente mais fraca do que a correlação demonstrada entre a cysC e equação MDRD.

Recentemente, vários grupos têm desenvolvido equações para calcular a FG estimada pela cysC, usando metodologias semelhantes às descritas para a creatinina. Porém, diferente da equação MDRD, que foi calculada a partir de pacientes em um estudo multicêntrico, as equações da cysC foram geradas e validadas em pequenas amostras, em estudos isolados e utilizando diferentes padrões-ouro como medida de referência da filtração glomerular. Existe então a necessidade de avaliar o comportamento das equações estimativas da cysC em diversas populações, bem como, compará-las com às estimativas tradicionalmente utilizadas na rotina laboratorial.

Desta forma, Pöge *et al.*¹⁶⁷ observaram em pacientes com cirrose hepática que, as equações baseadas na creatinina bem como na cysC superestimaram a FG (105-154%) em comparação ao *clearance* de inulina. Entretanto a equações da CysC (Larsson e Hoek) mostraram menor viés, maior precisão, melhor correlação e acurácia em comparação às fórmulas da creatinina (Cockroft & Gault e MDRD). Embora em nosso estudo a população seja diferente daquela avaliada por Pöge *et al*, nosso dados também revelaram uma maior prevalência de indivíduos com filtração glomerular ≥ 60 mL/min com a fórmula de Larsson (CysC-FG1) em comparação às estimativas MDRD, C-G, Levey (CysC-FG2) e *clearance* de creatinina.

Jonsson *et al.*¹⁶⁹ também analisaram a performance da FG estimada pela cysC em pacientes com DRC avançada e FG baixa (< 30 mL/min/1,73 m²). Foi encontrada uma boa correlação entre uma das equação da cysC ($eFG= 79,901 \times [cysC]^{-1,4389}$) e o *clearance* de iohexol ($r= 0,88$), enquanto a equação MDRD e a MDRD corrigida mostraram viés positivo e correlação mais fraca com o *clearance* estimado pelo iohexol. Assim, Jonsson *et al.*

concluíram que a cysC é uma alternativa eficiente, prática e custo-efetiva para o *clearance* de iohexol em pacientes com FG reduzida. Estes dados foram confirmados por Hojs *et al.*²¹²

Grubb *et al.*¹⁶⁴ compararam a acurácia diagnóstica das fórmulas C-G e cysC em adultos com várias causas de doença renal. Eles encontraram que somente a fórmula C-G superestimou a FG medida pelo iohexol, embora não tenham encontrado diferença entre as correlações da fórmula da cysC e equação C-G com o *clearance* de iohexol.

Em pacientes com DRC, Hojs *et al.*²¹¹ mostraram uma diferença média de -12,4 mL/min do ⁵¹Cr-EDTA para a MDRD e de 0,6 mL/min para o C-G. Porém, a equação MDRD (13,01 mL/min) obteve maior precisão do que a C-G (22,09 mL/min). Sendo assim, eles aconselharam a estimativa MDRD com opção para pacientes com DRC estágios 2-3. É importante ressaltar que em nosso estudo as fórmulas de Larsson¹⁶⁶ e de Levey¹⁷³ demonstraram uma correlação mais forte com a equação MDRD ($r= 0,61$ versus $r= 0,86$; $p< 0,001$) do que a fórmula C-G e o *clearance* de creatinina. Le Bricon *et al.*²¹³ encontraram, em 10 pacientes em unidade de terapia, similar sensibilidade (80%) e especificidade (100%) entre a equação MDRD e outra baseada na cysC em detectar uma filtração glomerular < 80 mL/min.

Mostramos também uma diferença média do *clearance* de creatinina para a equação MDRD de -5,5 mL/min com um limite de concordância (95%) de -64,0 e 52,9 mL/min. Em contrapartida, Baxmann *et al.*¹³⁹ relataram uma diferença média de 7,0 mL/min do ClCr para a MDRD, com limites de concordância de 45,1 e -31,1 mL/min. Embora o viés que encontramos tenha sido menor do que o de Baxmann *et al.*, eles encontraram mais precisão entre a equação MDRD e o ClCr em jovens saudáveis. Um viés muito maior foi relatado por Carbonnel *et al.*²¹⁴ em uma população de idosos, onde o ClCr subestimou a MDRD em 16,79 mL/min.

Em nosso estudo a diferença média da equação C-G para a MDRD foi de -6,9 mL/min com um limite de concordância (95%) de -52,0 e 38,2 mL/min. Embora a fórmula C-G tenha mostrado maior viés do que o ClCr com a equação MDRD, a fórmula C-G mostrou maior precisão do que o ClCr. Da mesma forma, a equação de Larsson apresentou maior viés (8,3 mL/min) com a equação MDRD do que o ClCr e C-G, porém mostrou maior precisão que ambos. Entretanto a melhor performance com a FG medida pela equação MDRD foi da fórmula de Levey, com maior precisão e menor viés. Semelhantes achados foram relatos por Rigalleau *et al.*, com uma performance muito próxima entre a equação combinada (cysC e

creatinina) de Rule e a equação MDRD. Eles sugeriram que a combinação entre a creatinina e a cysC podem oferecer melhores resultados na monitorização da função renal em pacientes com diabetes e doença renal crônica¹⁷¹.

No presente estudo, nossos dados indicaram que ambos, ClCr e C-G, subestimaram a equação MDRD. Da mesma forma, Carbonnel *et al.*²¹⁴, avaliando a FG em uma população de idosos, também mostrou a fórmula C-G subestimando a medida da FG pela equação MDRD, porém com maior viés (8,65 mL/min) do que o relatado em nosso trabalho.

Estes resultados são corroborados por Burkhardt *et al.*¹⁸¹ que revelaram uma diferença média de 33,7 mL/min, com limites de concordância de 101,3 mL/min e -33,8 mL/min entre ClCr e o *clearance* de inulina. Da mesma forma, a comparação entre o C-G e o *clearance* de inulina revelaram uma diferença média de 28,4 mL/min, com limites de concordância de 81,4 mL/min e -24,6 mL/min. Burkhardt *et al.* notaram que a diferença entre o *clearance* de inulina com o ClCr e C-G diminuía quanto menor fossem os valores da filtração glomerular¹⁸¹.

Na revisão de Herget-Rosenthal *et al.*¹⁶⁸, foi colocado que a equação MDRD e a Cockcroft-Gault atuam melhor no intervalo da função renal entre 20-60 mL/min/1,73 m², porém acrescentaram que a cysC e possivelmente as equações baseadas na cysC teriam maior potencial em identificar o intervalo de 60-90 mL/min/1,73 m² (estágio 2 da DRC). Além disso acrescentaram que a maioria dos estudos favoreceram as equações baseadas na cysC ao invés da creatinina, quanto ao viés, precisão, acurácia e correlação com o padrão-ouro. As orientações do K/DOQI recomendam que a FG deve ser estimada preferencialmente pela equações MDRD ou C-G. Porém, foi demonstrado no presente estudo que as estimativas de Larsson e Levey concordaram com a equação MDRD ao estimar a FG em ≥ 60 mL/min/1,73 m², enquanto a o ClCr e fórmula C-G pareceram subestimar a FG quando essa foi ≥ 60 mL/min/1,73 m². Delanaye *et al.*²¹⁸ encontraram uma prevalência de DRC estágio 3 de 17,2% para a equação MDRD e de 5,8% para a fórmula de Levey em indivíduos com idade entre 45 e 75 anos. Entretanto, como em nossa amostra a maioria dos pacientes apresentaram FG ≥ 60 mL/min/1,73 m², a prevalência de FG < 60 mL/min/1,73 m² pela equação MDRD foi 7,5% e de 9% pela fórmula de Levey. Estas fórmulas apontaram uma divergência ao estimar a prevalência de filtração glomerular reduzida nessa população, resultado este, que confirma os achados relatados por Wasén *et al.*¹⁸⁴.

A equação MDRD foi elaborada por análise de regressão linear pelo *clearance* de iotalamato, enquanto a C-G foi validada utilizando o *clearance* de creatinina como referência. A MDRD não incluiu o peso em sua equação, enquanto a fórmula C-G inclui. Por evitar a inclusão do item peso, a equação MDRD é menos propensa a erros do que a C-G, pois essa última superestima em indivíduos obesos ou edematosos, em pacientes desnutridos e subestima a depuração em indivíduos com uma massa muscular maior⁸³. De um modo geral, nem a MDRD nem a C-G foram validadas em populações não-caucasianas, em idosos, obesos, desnutridos e etc^{84,85}.

Quando a confiabilidade destas fórmulas foi testada contra a FG determinada por um padrão-ouro, os diferentes estudos têm demonstrado que as fórmulas do MDRD e de C-G subestimam e superestimam, respectivamente, a FG nos pacientes com função renal normal e que, para valores da FG < 60 mL/min/1,73 m², a correlação entre as fórmulas é muito boa^{76,87,88,106}. A C-G poderia ter superestimado a nossa população, pois nosso IMC médio é de 27, ou seja, sobrepeso. Por outro lado, nossos resultados demonstraram o inverso: a fórmula C-G subestimou e a equação MDRD superestimou. Da mesma forma, estudos anteriores concluíram que a fórmula C-G subestima a FG em idosos, especialmente em altos níveis de FG^{181,184}. A possível justificativa para a subestimação da fórmula C-G é que ela foi baseada em dados da excreção da creatinina. Portanto a fórmula C-G pode refletir mais o ClCr do que a FG propriamente dita¹⁸¹.

A fórmula C-G tem um erro relativo inversamente associado à idade e diretamente associado ao IMC, enquanto a MDRD apresenta um erro relativo inversamente associado ao sexo feminino e à FG. Os autores afirmaram que para corrigir a constante superestimação da FG pela equação MDRD, um fator de correção deveria ser adicionado ao ensaio da creatinina sérica para tentar evitar este viés. Como a equação MDRD sofre um erro relativo ao estimar à FG, ela prediz fracamente o declínio da FG, superestimando as baixas FG e subestimando as altas FG. Vários autores afirmaram que para corrigir a constante superestimação da FG pela equação MDRD, um fator de correção deve ser adicionado ao ensaio da creatinina sérica para evitar este viés¹¹⁵. Portanto, estes dados poderiam justificar o fato da equação MDRD não ter subestimado os valores da FG estimados pela fórmula C-G.

De um modo geral, a equação C-G tem mostrado ter menos acurácia do que a equação do estudo MDRD em indivíduos mais velhos e obesos¹¹⁵. A C-G tende a superestimar a FG em obesos e subestimar a FG em indivíduos com baixo peso e idade

avançada. A MDRD subestima no sexo feminino e em FG que não estão baixas. Alguns estudos descrevem uma maior acurácia da equação MDRD¹¹⁵, enquanto outros relatam igual performance das equações MDRD e Cockcroft-Gault^{215,216}. Para Burkhardt *et al.*¹⁸¹ a fórmula Cockcroft-Gault (C-G) e a estimativa baseada na cysC são levemente mais adequadas, porém para eles não existe fórmula suficientemente precisa para estimar a FG em idosos.

No presente estudo o ClCr pode ter subestimado a FG em relação ao MDRD e fórmulas Larsson e Levey, provavelmente devido à erros na coleta de urina. Sugere-se que esta ocorrência deve-se à ausência de profissionais capacitados para supervisionar a coleta da urina 24hs domiciliar. O *clearance* de creatinina não é apenas inconveniente e demorado, mas também sem acurácia e impreciso em idosos, principalmente devido a redução da massa muscular e erros na coleta da urina. Este método evita problemas de diferenças na produção da creatinina, mas não corrige a secreção tubular da creatinina que pode aumentar suas concentrações mais que duas vezes com declínio da FG⁷⁴. Quando o *clearance* de creatinina foi comparado ao *clearance* de inulina, foi demonstrada uma subestimação do ClCr em indivíduos idosos, porém em jovens saudáveis não foi observada esta discrepância¹⁸¹.

As equações estimativas MDRD e C-G são menos precisas nos níveis mais elevados da FG, devido à variação no metabolismo da creatinina e suas interferências analíticas. Outros marcadores, como a microalbuminúria, são recomendados para identificar precocemente o declínio da função renal, especialmente em idosos, pois não existe nada definido sobre o limite mínimo de normalidade para este grupo e até que ponto a FG levemente reduzida representa uma lesão, pois o declínio da função renal com idade é inevitável¹⁸⁴.

Quando os grupos foram classificados em $FG \geq 60$ e < 60 mL/min/1,73 m² segundo o ClCr, houve um queda na prevalência da MA nos indivíduos com $FG < 60$ mL/min/1,73 m². Para uma $FG \geq 60$ mL/min/1,73 m² não houve diferença entre as estimativas da FG utilizadas. Dentre todas equações utilizadas, os melhores resultados para demonstrar a presença de microalbuminúria, traduzindo lesão renal foram as de Cockcroft-Gault, Larsson e Levey. Sugerindo que estas são mais sensíveis e podem ter aplicabilidade clínica. Dados semelhantes não foram encontrados na literatura, entretanto, Coresh *et al.*²¹⁷, identificaram um aumento progressivo na prevalência da MA de acordo com diminuição da FG estimada pela equação abreviada do estudo MDRD.

5-Conclusões

1. Os valores séricos da cistatina C correlacionaram-se melhor com a presença de microalbuminúria do que a creatinina sérica.
2. Encontramos uma correlação positiva entre a cistatina C e microalbuminúria no presente estudo, sustentando que a cistatina C mais que a creatinina, é um útil marcador para leves diminuições na filtração glomerular.
3. Obteve-se uma correlação significativa dos valores séricos da cistatina C com a pressão arterial sistólica, estando a mesma associada aos níveis elevados da cistatina C sérica (> 0,95 mg/dL)
4. As equações estimativas da filtração glomerular de Levey e Larsson apresentaram fortes correlações com a equação abreviada do estudo MDRD.
5. As fórmulas baseadas na cistatina C sérica apresentaram maior precisão que o *clearance* de creatinina e a fórmula Cockcroft-Gault quando comparadas com a equação abreviada MDRD, sendo que o menor viés ocorreu com a fórmula de Levey.
6. A cistatina C, tanto sérica quanto estimada, é um seguro parâmetro de função renal para detectar leves reduções da filtração glomerular, especialmente, em pacientes adultos ou idosos com hipertensão arterial primária.
7. Ficou evidente a necessidade da padronização dos métodos que aferem a filtração glomerular no uso clínico em diferentes grupos de pacientes.

6-Referências

1. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto RDA, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:646-61.
2. Barrett BJ. Applying multiple interventions in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003; 16:157-64.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Supl 1): 1-246.
4. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol* 2004; 24(Supl.1):1-49.
5. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67:2089-2100.
6. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473-83.
7. Prates AB, Amaral FB, Vacaro MZ, et al. Avaliação da Filtração Glomerular Através da Medida da Cistatina C Sérica. *J Bras Nefrol* XXIX – nº 1 – Março de 2007.
8. Levey AS, MD, Coresh J, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation. Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139:137-47.
9. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; 351:1296-305.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI: Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1-S266.
11. Wavamunno MD, Harris DC. The need for early nephrology referral. *Kidney Int* 2005; 94:S128-S132.
12. Brown WW, Collins A, Chen SC, King K, Molony D, Gannon MR, et al. Identification of persons at high risk for kidney disease via targeted screening: the NKF Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int* 2003; 83:S50-S5.
13. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int*. 2004; 66:1310-4.
14. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992; 38: 1933-1953.
15. Denium J. Cystatin C for estimation of glomerular filtration rate? *Lancet* 2000; 356:1625-6.
16. Romão Jr JE. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *J Bras Nefrol* 2004; 26:1-3.

17. McClellan WM. Epidemiology and risk factors for chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005; 89:419-45.
18. Lindeman, R.D.; Tobin, J.; Shock, N.W. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatric Soc*, [S.l], v. 33, n.4, p. 278-285, apr. 1985.
19. Kirsztajn GM, Bastos MG. Proposta de Padronização de um Programa de Rastreamento da Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol* XXIX – nº 1 – Supl. 1 - Março de 2007.
20. Dirks JH, de Zeeuw D, Agarwal SK, Atkins RC, Correa-Rotter R, D'Amico G, et al Prevention of chronic kidney and vascular disease: Toward global health equity - the Bellagio 2004 Declaration. *Kidney Int* 2005; 68(Suppl 98):S1-6.
21. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421-6.
22. Reevaluation by high-performance liquid chromatography: clinical significance of microalbuminúria in individuals at high risk of cardiovascular disease in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:889-96
23. Roden J: Urinary albumin excretion-lowering the threshold of risk in hypertension. *Hypertension* 2005; 46:19-20.
24. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censos: Dados sobre a doença renal crônica no Brasil, 2007. <<http://www.sbn.org.br/Censo/2006/censoSBN2006.ppt>>. (Acesso em nov. de 2007).
25. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo Geral 2008. <<http://www.sbn.org.br/Censo/2008/censoSBN2008.pdf>>. (Acesso em out. de 2008).
26. Sesso R (ed). Epidemiologia da doença renal crônica no Brasil e sua prevenção, 2006. <http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/cronicas/irc_prof.htm>. (Acesso em nov. de 2007).
27. Grupo Multissetorial de Doença Renal Crônica. Perfil da doença renal crônica o desafio brasileiro, 2007. <<http://www.sbn.org.br/noticias/DossieFinal.pdf>>. (Acesso em nov. de 2007).
28. Brown, W.W. et al. Early detection of kidney disease in community settings. The kidney early evaluation programme (KEEP). *Am J Kidney Dis*, Washington, v. 42, n.1, p. 22-35, jul. 2003.
29. Lindblad HG, Berg UB (1994) Comparative evaluation of iohexol and inulin clearance for glomerular filtration rate determinations. *Acta Paediatr* 83:418-422.
30. American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(suppl 1):579-82.
31. Dosh S. The diagnosis of essential and secondary hypertension in adults. *J Fam Pract*, [SI], v.50, n. 8, p. 707-712, aug. 2001.
32. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Hipertensão e Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens*, v.9, n.4. 2006
33. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 39:S1-S266, 2002 (suppl 2)

34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção básica. Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, n. 15, 2006a.
35. New, J.P. et al. Assessing the prevalence, monitoring and management of chronic kidney disease in patients with diabetes compared with those without diabetes in general practice. *Diabetic Medicine*, [S.l.], v.24, n.4, p. 364-369, apr. 2007.
36. Segura, J. et al. How prevalent and frequent is the presence of mild renal insufficiency in essential hypertension?. *J Clin Hypertens*, Greenwich, v.4, n.5, p. 332-336, sep-oct. 2002.
37. Klahr S. The kidney in hypertension-villain and victim. *N Engl J Med* 1989; 320:731-733.
38. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Hipertensão e Nefrologia. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. In <http://www.sbn.org.br/Diretrizes/> V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.pdf.
39. Kearney, P.M. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, [S.l.], v. 365, p. 217-223, jan. 2005.
40. Barbosa J.B. et al. Prevalência de Hipertensão Arterial em Adultos e Fatores Associados em São Luís. *Arq Bras Cardiol*, Rio de Janeiro, v. 91, n. 4, p.260-266, out. 2008.
41. Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Notícias da Saúde, 2008.<
http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=46257>. Acesso em agos. 2008.
42. Chobanian, A.V. et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of High Blood Pressure. *JAMA*, Chicago, v. 289, n. 19, p.2560-72, may. 2003.
43. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 108:2154-2169, 2003.
44. Moreira SR, Kirsztajn GM. Introdução do *Clearance* Estimado de Creatinina na Rotina de Um Laboratório. *J Bras Nefrol XXVIII* – nº 2 – Supl. 1 – Julho de 2006.
45. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E: Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2140-44.
46. Price CP, Finney H. Developments in the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chim Acta* 2000; 297:55-66.
47. Smith HW (1951) Measurement of the filtration rate. The kidney. Structure and function in health and disease. *Oxford University Press*, New York, p39.
48. Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens* 1999;17:309-17.
49. Odland B, Hällgren R, Sohtell M, Lindström B (1985) Is ¹²⁵I-iothalamate an ideal marker for glomerular filtration ? *Kidney Int* 27:9-16.

50. Fleming JS, Zivanovic MA, Blake GM, Burniston M, Cosgriff PS. Guidelines for the measurement of glomerular filtration rate using plasma sampling. *Nucl Med Commun* 2004;25:759-69.
51. Bröchner-Mortensen J, Giese J, Rossing N (1969) Renal inulin *clearance* versus total plasma *clearance* of ^{51}Cr -EDTA. *Scand J Clin Lab Invest* 23:301-305.
52. Piepsz A, Denis R, Ham HR, Dobbeleir A, Schulman C, Erbsmann F (1978) A simple method for measuring separate glomerular filtration rate using a single injection of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA and the scintillation camera. *J Pediatr* 93:769-774.
53. Krutzen E, Back SE, Nilsson-Ehle I, Nilsson-Ehle P (1984) Plasma *clearance* of a new contrast agent, iohexol: a method for the assessment of glomerular filtration rate. *J Lab Clin Med* 104:955-961.
54. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Reference intervals of serum cystatin C and serum creatinine in adults. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36(6):393-7.
55. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function: a review. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 389-95.
56. Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, Hasling C, Danielsen H. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. *Clin. Nephrol.* 2000; 54: 203-9.
57. Rehberg P. Studies in kidney function: II. The excretion of urea and chloride analyzed according to a modified filtration reabsorption theory. *Biochem J* 20: 461-482, 1926.
58. Popper H, Mandel E. Filtration and reabsorptions leitung in der nierenpathologie. *Erg Inn Med Kinder* 53: 685-695, 1937.
59. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985; 28:830-8.
60. Haycock GB. Creatinine, body size and renal function. *Pediatr Nephrol* 1989; 3:22-24.
61. Hellerstein S, Berenbom M, Alon US, Warady BA. Creatinine *clearance* following cimetidine for estimation of glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12:49-54.
62. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 1998;44:1535-9.
63. Bröchner-Mortensen J, Rodbro P. Selection of routine method for determination of glomerular filtration rate in adult patients. *Scand J Clin Lab Invest* 36: 35-43, 1976.
64. Pereira AB, Kirsztajn GM. O Laboratório Clínico no Rastreamento de Doenças Renais. *J Bras Nefrol* XXIX – no 1 – Supl. 1 - Março de 2007.
65. Owen JA, Iggo B, Scandrett FJ, Stewart CP. The determination of creatinine in plasma or serum, and in urine; a critical examination. *Biochem J.* 1954; 58:426-37.
66. Lamb EJ, Wood J, Stowe HJ, O'Riordan SE, Webb MC, Dalton RN. Susceptibility of glomerular filtration rate estimations to variations in creatinine methodology: a study in older patients. *Ann Clin Biochem.* 2005; 42:11-8.
67. Finney H, Bates CJ, Price CP. Plasma cystatin C determinations in a healthy elderly population. *Arch Gerontol Geriatr* 1999; 29:75-94.

68. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem* 1986; 23:1-25.
69. Harmoinen AP. Bilirubin and metamizol do not interfere with the randox enzymatic creatinine test. An evaluation of a new enzymatic creatinine determination method. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34:975-976.
70. Myers GL, Miller WG, Coresh J, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. 2006; 52:5-18.
71. Pinto PS, Silva FJ, Munch ECSM e cols. Inadequabilidade da creatinina sérica na identificação precoce da disfunção renal. *J Bras Nefrol* 2004; 26:196-201.
72. Bauer JH, Brooks CS, Burch RN. Clinical appraisal of creatinine *clearance* as a measurement of glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 1982; 2:337-46.
73. Van Acker BA, Koomen GC, Koopman MG, de Waart DR, Arisz L. Creatinine *clearance* during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. *Lancet* 1992; 340:1326-9.
74. Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:23-31.
75. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-70.
76. Boulware LE, Troll MU, Jaar BG, Myers DI, Powe NR. Identification and referral of patients with progressive CKD: a national study. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:192-204.
77. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine *clearance* from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
78. Gault MH, Longrich LL, Harnett JD, Wesolowski C. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron* 1992; 62:249-56.
79. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 141:929-37.
80. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:763-73.
81. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2140-4.
82. Poggio ED, Nef PC, Wang X, Greene T, Van Lente F, Dennis VW, Hall PM. Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:242-52.
83. Lamb EJ, Tomson CRV, Roderick PJ. Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann Clin Biochem* 42: 321-345, 2005.

84. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461–70.
85. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:155A.
86. Jafar TH, Schmid CH, Levey AS. Serum creatinine as marker of kidney function in South Asians: a study of reduced GFR in adults in Pakistan. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1413-9.
87. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1791-8.
88. Stevens LA, Levey AS. Clinical implications of estimating equations for glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2004; 141:959-61.
89. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006; 69:399-405.
90. Arant BS Jr, Edelmann CM Jr, Spitzer A (1972) The congruence of creatinine and inulin clearances in children: Use of the Technicon autoanalyzer. *J Pediatr* 81:559-561.
91. Murthy K, Stevens LA, Stark PC, Levey AS. Variation in the serum creatinine assay calibration: a practical application to glomerular filtration rate estimation. *Kidney Int* 2005; 68:1884-7.
92. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145:247-54.
93. Swan SK. The search continues – an ideal marker for GFR. *Clin Chem* 1997;43:913-4.
94. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992; 38:S2
95. Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K: Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scan J Clin Lab Invest* 1996; 56:409-414.
96. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005; 38:1-8.
97. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985; 218:499-503.
98. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45:97-01.
99. Schwick HG, Haupt H. Purified human plasma proteins of unknown function. *Jpn J Med Sci Biol.* 1981; 34:299-327.
100. Grubb AO. Cystatin C – properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem* 2000; 35:63-99.
101. Grubb A, Lofberg H. Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohepophys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79:3024-7.

102. Barrett AJ. *Methods Enzymol.* 80:771-778, 1981.
103. Barrett A. The cystatins: a new class of peptidase inhibitors. *TIBS*, v. 12, p. 193-196, 1987.
104. Fossum K, Whitaker JR. *Arch. Biochem. Biophys.* 125: 367-375, 1968.
105. Abrahamson M, Ritonja A, Brown MA, Grubb A, Machleidt W, Barrett AJ. Identification of the probable inhibitory reactive sites of the cysteine proteinase inhibitors human cystatin C and chicken cystatin. *J Biol Chem.* 1987 Jul 15;262(20):9688-94.
106. Davies ME, Barrett AJ. Immunolocalization of human cystatins in neutrophils and lymphocytes. *Histochemistry.* 1984;80(4):373-7.
107. Brzin J, Popovic T, Turk V, Borchart U, Machleidt W. Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 118:103-9.
108. Barrett AJ, Davies ME, Grubb A. The place of human gamma-trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120:631-6.
109. Schwabe C, Anastasi A, Crow H, McDonald JK, Barrett AJ. Cystatin. Amino acid sequence and possible secondary structure. *Biochem J* 1984; 217:813-7.
110. Turk V, Brzin J, Longer M, et al. Protein inhibitors of cysteine proteinases. III. Amino-acid sequence of cystatin from chicken egg white. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1983; 364:1487-96.
111. Grubb A. Cystatin C. In: Haeberli A, editor. Human protein data. Installment, vol. 2. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft mbH; 1993.
112. Janowski R, Kozak M, Jankowska E, et al. Human cystatin C, an amyloidogenic protein, dimerizes through three-dimensional domain swapping. *Nat Struct Biol* 2001; 8:316-20.
113. Bode W, Engh R, Musil D, Thiele U, Huber R, Karshikov A, Brzin J, Kos J, Turk V. The 2.0 Å X-ray crystal structure of chicken egg white cystatin and its possible mode of interaction with cysteine proteinases. *EMBO J* 1988; 7:2593-9.
114. Barret AJ, Rawlings ND, Davies ME, Machleidt W, Salvesen G, Turk V. Cysteine proteinase inhibitors of the cystatin super-family. In: Barret AJ, Salvesen G, editors. Proteinase inhibitors. Amsterdam: Elsevier; 1986. p. 515-69.
115. Turk V, Bode W. The Cystatin: Protein Inhibitors of Cysteine Proteinases. *FEBS Letters*, v. 285, p. 213-219, 1991.
116. Bode W, Huber R. Natural protein proteinase inhibitors and their interaction with proteinases. *European Journal of Biochemistry*, v. 204, p. 433-551,1992.
117. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990; 268:287-294.
118. Abrahamson M, Grubb A, Olafsson I, Lundwall A. Molecular cloning and sequence analysis of cDNA coding for the precursor of the human cysteine proteinase inhibitor cystatin C. *FEBS Lett* 1987; 216:229-33.

119. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*. 2002 May;48(5):699-707.
120. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, Grubb A. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994; 40:1921-6.
121. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem* 1997; 43:1016-22.
122. Mussap M, Ruzzante N, Varagnolo M, Plebani M. Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routinary measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36(11):859-65.
123. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Evaluation of the Dade Behring N Latex Cystatin C assay on the Dade Behring Nephelometer II System. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59:1-8.
124. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47:312-8.
125. Herget-Rosenthal S, Feldkamp T, Volbracht L, Kribben A. Measurement of urinary cystatin C by particle-enhanced nephelometric immunoassay: precision, interferences, stability and reference range. *Ann Clin Biochem* 2004;41(Pt2):111-8.
126. Kazama JJ, Kutsuwada K, Ataka K, Muruyama H, Gejyo F. Serum cystatin C reliably detects renal dysfunction in patients with various renal diseases. *Nephron* 2002;91 (1):13-20.
127. Galteau MM, Guyon M, Gueguen R, Siest G. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:850-7.
128. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child* 2000; 82:71-5.
129. Norlund L, Fex G, Lanke J, Von Schenck H, Nilsson JE, Leksell H, Grubb A. Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum beta 2-microglobulin/cystatin C-ratio. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57:463-70.
130. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65: 1416.
131. Koenig W, Twardella D, Brenner H, 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 Feb;51(2):321-7.
132. Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:29-34.

133. Bandaranayake N, Ankrah-Tetteh T, Wijeratne S, Swaminathan R. Intra-individual variation in creatinine and cystatin C. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(9):1237-9.
134. Delanaye P, Cavalier E, Depas G, et al. New data on the intraindividual variation of cystatin C. *Nephron Clin Pract*. 2008; 108(4):c246-8.
135. Toffaletti JG, McDonnell EH. Variation of serum creatinine, cystatin C, and creatinine clearance tests in persons with normal renal function. *Clin Chim Acta*. 2008 Sep;395(1-2):115-9.
136. Vinge E, Lindergard B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59:587-92.
137. Macdonald J, Marcora S, Jibani M, Roberts G, Kumwenda M, Glover R, Barron J, Lemmey A. GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition. *Am J Kidney Dis*. 2006 Nov;48(5):712-9.
138. Muntner P, Winston J, Uribarri J, Mann D, Fox CS. Overweight, obesity, and elevated serum cystatin C levels in adults in the United States. *Am J Med*. 2008 Apr;121(4):341-8.
139. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, Heilberg IP. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;3(2):348-54.
140. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, et al. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003; 63: 1944-1947.
141. Page MK, Bükki J, Luppá P, Neumeier D. Clinical value of cystatin C determination. *Clin Chim Acta*. 2000 Jul;297(1-2):67-72.
142. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int*. 2006 Jan;69(2):399-405.
143. Bjamadottir M, Grubb A, Olafsson I. Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production in HeLa cells. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55:617-23.
144. Bokenkamp A, van Wijk JAE, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and β_2 -microglobulin concentrations. *Clin Chem* 2002; 48:1123-6.
145. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000; 300:83-95.
146. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clin Chem*. 1999 Oct;45(10):1866-8.
147. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985; 218:499-503.

148. Sekowska R, Roszkowska-Blaim M. Estimation of glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease (CKD) on the basis of cystatin C clearance. *Pol Merkur Lekarski*. 2008;24 Suppl 4:61-4.
149. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frøkiær J, Brøchner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol*. 2009 May;24(5):929-941.
150. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1404–1412.
151. Premaratne E, MacIsaac RJ, Finch S, et al. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 May;31(5):971-3.
152. Tarif N, Alwakeel JS, Mitwalli AH, et al. Serum cystatin C as a marker of renal function in patients with acute renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008 Nov;19(6):918-23.
153. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):1115-22.
154. Hayashi T, Nitta K, Hatano M, Nakauchi M, Nihei H. The serum cystatin C concentration measured by particle-enhanced immunonephelometry is well correlated with inulin clearance in patients with various types of glomerulonephritis. *Nephron*. 1999;82(1):90-2.
156. Risch L, Huber AR. Assessing glomerular filtration rate in renal transplant recipients by estimates derived from serum measurements of creatinine and cystatin C. *Clin Chim Acta*. 2005 Jun;356(1-2):204-11.
157. Schück O, Gottfriedova H, Maly J, et al. Glomerular filtration rate assessment in individuals after orthotopic liver transplantation based on serum cystatin C levels. *Liver Transpl*. 2002 Jul;8(7):600-2.
158. Dharnidharka VR, Kwon 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; 40:221-6.
159. Menon V, Shlipak MG, Wang X, Coresh J, Greene T, Stevens L, Kusek JW, Beck GJ, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2007 Jul 3;147(1):19-27.
160. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352:2049–2060.
161. Shlipak MG, Praught ML, Sarnak MJ. Update on cystatin C: new insights into the importance of mild kidney dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006 May;15(3):270-5.
162. Peralta CA, Whooley MA, Ix JH, Shlipak MG. Kidney function and systolic blood pressure new insights from cystatin C: data from the Heart and Soul Study. *Am J Hypertens*. 2006 Sep;19(9):939-46.

163. Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, Christensson A. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem*. 2005 Aug;51(8):1420-31.
164. Grubb A, Björk J, Lindström V, Sterner G, Bondesson P, Nyman U. A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005;65(2):153-62.
165. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int*. 2006 Jan;69(2):399-405.
166. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004;64(1):25-30.
167. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Mar;21(3):660-4.
168. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem*. 2007 Feb;40(3-4):153-61.
169. Jonsson AS, Flodin M, Hansson LO, Larsson A. Estimated glomerular filtration rate (eGFRcystC) from serum cystatin C shows strong agreement with iohexol clearance in patients with low GFR. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67(8):801-9.
170. Schüek O, Teplan V, Jabor A, Stollova M, Skibova J. Glomerular filtration rate estimation in patients with advanced chronic renal insufficiency based on serum cystatin C levels. *Nephron Clin Pract*. 2003; 93:c146-51.
171. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis. *Clin Biochem*. 2007 Mar;40(5-6):383-91.
172. Zahran A, El-Husseini A, Shoker A. Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review. *Am J Nephrol*. 2007;27(2):197-205.
173. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, Rossert J, Van Lente F, Bruce RD 3rd, Zhang YL, Greene T, Levey AS. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008 Mar;51(3):395-406.
174. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, Xu JS, Huang SM, Wang LN, Huang W, Wang M, Xu GB, Wang HY; Chinese eGFR Investigation Collaboration. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. *Kidney Int*. 2007 Dec;72(12):1535-42.
175. Tidman M, Sjöström P, Jones I. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Jan;23(1):154-60.
176. Rigalleau V, Beauvieux MC, Lasseur C, Chauveau P, Raffaitin C, Perlemoine C, Barthe N, Combe C, Gin H. The combination of cystatin C and serum creatinine improves the monitoring of kidney function in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Clin Chem*. 2007 Nov;53(11):1988-9.

177. Urbaniak J, Weyde W, Smolska D, et al. S-cystatin C formulae or combination of s-cystatin C and s-creatinine formulae do not improve prediction of GFR. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Jul;23(7):2425-6.
178. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37:79-83.
179. Lamb EJ, O'Riordan SE, Delaney MP. Kidney function in older people: pathology, assessment and management. *Clin Chim Acta*. 2003; 334:25-40.
180. Wasén E, Suominen P, Isoaho R, Mattila K, Virtanen A, Kivelä SL, Irjala K. Serum cystatin C as a marker of kidney dysfunction in an elderly population. *Clin Chem*. 2002 Jul;48(7):1138-40.
181. Burkhardt H, Bojarsky G, Gretz N, Gladisch R. Creatinine clearance, Cockcroft-Gault formula and cystatin C: estimators of true glomerular filtration rate in the elderly? *Gerontology*. 2002 May-Jun;48(3):140-6.
182. Van Den Noortgate NJ, Janssens WH, Delanghe JR, Afschrift MB, Lameire NH. Serum cystatin C concentration compared with other markers of glomerular filtration rate in the old old. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Jul;50(7):1278-82.
183. O'Riordan SE, Webb MC, Stowe HJ, Simpson DE, Kandarpa M, Coakley AJ, Newman DJ, Saunders JA, Lamb EJ. Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction in older patients. *Ann Clin Biochem*. 2003 Nov;40(Pt 6):648-55.
184. Wasén E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivelä SL, Irjala K. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a comparison of creatinine-based formulae with serum cystatin C. *J Intern Med*. 2004 Jul;256(1):70-8.
185. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, Seliger SL, Kestenbaum B, Psaty B, Tracy RP, Siscovick DS. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2006 Aug 15;145(4):237-46.
186. Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Siscovick D, Kestenbaum B, Seliger S, Rifkin D, Tracy R, Newman AB, Shlipak MG; Cardiovascular Health Study. Cystatin C and aging success. *Arch Intern Med*. 2008 Jan 28;168(2):147-53.
187. Watanabe S, Okura T, Liu J, Miyoshi K, Fukuoka T, Hiwada K, Higaki J. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2003 Nov;26(11):895-9.
188. American Diabetes Association: Diabetic Nephropathy (Position Statement). *Diabetes Care* 2002; 25:S85-9.
189. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112:969-75.
190. Gerber, L.M.; Schwartz, J.E.; Cedeno-Mero, C.; Warren, K. & Pickering, T.G., 2001. Association of urinary albumin concentration with casual and ambulatory blood pressure: a similar relationship in normotensive and hypertensive subjects. *Blood pressure monitoring*, 6:245-251.

191. Pontremoli, R.; Leoncini, G.; Ravera, M.; Viazzi, F.; Vettoretti, S.; Ratto, E.; Parodi, D.; Tomolillo, C. & Deferrari, G., 2002. Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Risk in Primary Hypertension. *Journal of the american society of nephrology*, 13:S169-S172.
- 192 Perrone RD, Madias NE. Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992; 38: 1933-1953.
- 193 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 2):S1-266.
- 194 Bastos, M. G.; Bastos, R. M. R. . Tabela de cálculo imediato da filtração glomerular. *J Bras Nefrol*, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 40-43, 2005.
- 195 Pergande M, Jung K: Sandwich enzyme immunoassay of cystatin C in serum with commercially available antibodies. *Clin Chem* 39:1885-1890, 1993.
- 196 Ognibene A, Mannucci E, Caldini A, Terreni A, Brogi M, Bardini G, et al. Cystatin C reference values and aging. *Clin Biochem*. 2006 Jun;39(6):658-61.
- 197 Wasén E, Suominen P, Isoaho R, Mattila K, Virtanen A, Kivelä SL, Irjala K. Serum cystatin C as a marker of kidney dysfunction in an elderly population. *Clin Chem*. 2002 Jul;48(7):1138-40.
- 198 Uzun H, Ozmen Keles M, Ataman R, Aydin S, Kalender B, Uslu E, Simsek G, Halac M, Kaya S. Serum cystatin C level as a potentially good marker for impaired kidney function. *Clin Biochem*. 2005 Sep;38(9):792-8.
- 199 Pastor-Barriuso R, Banegas JR, Damián J, Appel LJ, Guallar E. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: an evaluation of their joint effect on mortality. *Ann Intern Med*. 2003 Nov 4;139(9):731-9.
- 200 Kamel N, Gursoy A, Koseoglulari O, Dincer I, Gullu S. Isolated office hypertension: association with target organ damage and cardiovascular risk indices. *J Natl Med Assoc*. 2006 Apr; 98(4):601-6.
- 201 Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1994 Jan;7(1):23-9.
- 202 Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens*. 2008 Oct;26(10):1919-27.
- 203 Stamm AM, Meinerz G, Silva JC. Systemic hypertension and microalbuminuria. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Dec;89(6):415-20.
- 204 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.
- 205 Watanabe S, Okura T, Kurata M, Irita J, Manabe S, Miyoshi K, et al. Valsartan reduces serum cystatin C and the renal vascular resistance in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2006 Jul;28(5):451-61.
- 206 Kestenbaum B, Rudser KD, de Boer IH, Peralta CA, Fried LF, Shlipak MG, et al. Differences in kidney function and incident hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ann Intern Med*. 2008 Apr 1;148(7):501-8.

- 207 Bicik Z, Bahcebasi T, Kulaksizoglu S, Yavuz O. The efficacy of cystatin C assay in the prediction of glomerular filtration rate. Is it a more reliable marker for renal failure? *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(8):855-61.
- 208 Finney H, Bates CJ, Price CP. Plasma cystatin C determinations in a healthy elderly population. *Arch Gerontol Geriatr*. 1999 Jul-Aug;29(1):75-94.
- 209 Harmoinen A, Lehtimäki T, Korpela M, Turjanmaa V, Saha H. Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin C, and glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) formulas. *Clin Chem*. 2003 Jul;49(7):1223-5.
- 210 Hojs R, Bevc S, Antolinc B, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in the elderly. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2004;24(2-3):49-54.
- 211 Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jul;21(7):1855-62.
- 212 Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2008 Jul;70(1):10-7.
- 213 Le Bricon T, Leblanc I, Benlakehal M, Gay-Bellile C, Erlich D, Boudaoud S. Evaluation of renal function in intensive care: plasma cystatin C vs. creatinine and derived glomerular filtration rate estimates. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(9):953-7.
- 214 Carbonnel C, Seux V, Pauly V, Oddoze C, Roubicek C, Larue JR, Thirion X, Soubeyrand J, Retornaz F. Estimation of the glomerular filtration rate in elderly inpatients: comparison of four methods. *Rev Med Interne*. 2008 May;29(5):364-9.
- 215 Stevens LA, Levey AS. Clinical implications of estimating equations for glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2004; 141:959-61.
- 216 Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006; 69:399-405.
- 217 Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007 Nov 7;298(17):2038-47.
- 218 Delanaye P, Cavalier E, Saint-Remy A, Lutteri L, Krzesinski JM. Discrepancies between creatinine-based and cystatin C-based equations in estimating prevalence of stage 3 chronic kidney disease in an elderly population. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69(3):344-9.

ANEXO I**TERMO DE CONSENTIMENTO - LIVRE ESCLARECIDO**

Nº: _____

Título: Prevenção da Doença Renal Crônica entre Hipertensos e Diabéticos em Unidades Básicas de Saúde do Município de São Luís-MA**A) Proposta**

Prof. Dr. Natalino Salgado Filho e Profa. Ana Karina Teixeira da Cunha França, professores da Universidade Federal do Maranhão, estão conduzindo um estudo com a finalidade de analisar a doença renal crônica entre hipertensos e diabéticos assistidos em Unidades Básicas de Saúde no município de São Luís. Uma vez que você é um paciente assistido em uma Unidade Básica de Saúde do Município de São Luís, está sendo convidado a participar deste estudo.

B) Procedimento

Se você concordar em participar, as seguintes coisas acontecerão:

1. Você responderá a um questionário que investigará aspectos socioeconômico, principais doenças de base, fatores de risco que estão associados à doença renal crônica e sintomas atuais.
2. Você será submetido a um exame físico de rotina. O exame físico é feito para avaliar a sua saúde geral e descobrir outros fatores que podem afetar o plano de tratamento. Isto levará cerca de 20 minutos.
3. Você realizará exames laboratoriais de rotina. A urina será coletada em recipiente específico para análises químicas. Também terá sangue coletado do seu braço com uma agulha, os quais servirão para investigar sua função renal.

Sua participação neste estudo deverá ser de 1 a 2 dias, dependendo da coleta dos exames solicitados para investigar sua função renal.

C) Riscos e Desconforto

Os riscos para o desenvolvimento de complicações médicas são muito pequenos. A punção venosa poderá causar algum desconforto, que durará poucos minutos, e ocasionalmente um hematoma, mas isto é muito raro.

Algumas das questões que constam do questionário podem ser inapropriadas e produzir sentimentos indesejáveis, mas caso você ache necessário, poderá interromper a entrevista a qualquer momento.

D) Benefícios

Os testes de rotina irão auxiliar na investigação do seu estado de saúde e de sua função renal. Isto poderá trazer benefício direto para você ao participar deste estudo, como também auxiliar outros pacientes com sintomas similares no futuro.

E) Custo

Você não será cobrado por qualquer dos procedimentos realizados no estudo.

F) Reembolso

Você não será reembolsado por participar deste estudo.

G) Confiabilidade dos dados

A participação em projetos de pesquisa pode resultar em perda de privacidade, entretanto, procedimentos serão tomados pelos responsáveis por este estudo, no intuito de proteger a confidencialidade das informações que você irá fornecer. As informações serão codificadas e mantidas num local reservado o tempo todo. Após o término deste estudo, as informações serão transcritas dos questionários para arquivos em computador e estes serão mantidos arquivados em local reservado. Os dados deste estudo poderão ser discutidos com pesquisadores de outras instituições, mas nenhuma identificação será fornecida.

H) Tratamento e compensação por injúria

Se você apresentar alguma alteração da função renal, você será encaminhado para uma unidade de saúde especializada.

Se você sofrer qualquer injúria como resultado da sua participação neste estudo, ou se acreditar que não tenha sido tratado razoavelmente, poderá entrar em contato com o pesquisador

responsável por este estudo Dr. Natalino Salgado Filho, no serviço de Nefrologia do Hospital Presidente Dutra ou pelo telefone 98 – 3219.1000. Entretanto, a Universidade Federal do Maranhão não prevê nenhuma forma de compensação financeira por possíveis injúrias. Para qualquer outra informação deverá contatar o médico responsável.

I) Questões

Se você tiver alguma pergunta a respeito dos seus direitos como participante deste estudo de pesquisa, você deverá entrar em contato com Prof. Wildoberto Gurgel, coordenador do Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos no Hospital Universitário Presidente Dutra, localizado na Rua Barão de Itapary, 227 – São Luís – MA, ou pelo telefone 2109.1223.

J) Consentimento

A **PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA É VOLUNTÁRIA**. Você tem o direito de não concordar em participar ou mesmo de retirar-se do estudo em qualquer momento que queira sem riscos para o seu tratamento médico. Se você desejar e concordar em participar, deve assinar na linha abaixo.

Nome do paciente: _____ CPF/ID: _____

Assinatura do paciente ou responsável: _____ Data: __/__/__

Assinatura do pesquisador responsável:

ANEXO II

QUESTIONÁRIO CLÍNICO

PESQUISA: Prevenção da Doença Renal Crônica entre Hipertensos e Diabéticos em Unidades Básicas de Saúde do Município de São Luís – MA

I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1. Unidade Básica de Saúde:	LOCAL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
2. Equipe do PSF:	EQPSF	<input type="text"/> <input type="text"/>
3. Número de Identificação:	NÚMERO	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
4. Nome do Paciente:		
5. Sexo: (1) Masculino (2) Feminino	SEXO	<input type="checkbox"/>
6. Idade (anos)	IDADE	<input type="text"/> <input type="text"/>
7. Data de nascimento:	DATANAS	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
8. Situação Conjugal: (1) casado (2) solteiro (3) união conjugal (4) separado (5) outro (6) viúvo	SITCONJUG	<input type="checkbox"/>
9. Endereço:		
10. Bairro:		
11. Telefone:		
12. Origem: (1) São Luís (2) Interior (3) Outros	ORIGEM	<input type="checkbox"/>
13. Data Entrevista:	DATAENT	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
14. Nome do Entrevistador:		

II. DADOS DEMOGRÁFICOS, ECONÔMICOS E SOCIAIS

15. Total de moradores no domicílio _____ (número) TOTAL
16. Cor da Pele do Paciente:
 (1) branca (2) preta (3) parda, mulata, morena ou cabocla (4) indígena (5) amarelo / oriental (6) não sabe COR
17. Renda familiar total - valor (em salários mínimos/ mês):
 (1) sem renda (2) ≤ 1sm (3) >1a 2sm (4) > 2 a 3sm (5) >3 a 4sm (6) >4 a 5sm (6) > 5 sm RENDA
18. Classificação Econômica Brasil (total de pontos para posse de itens e grau de instrução do chefe da família).

CLASSES ECONÔMICAS: POSSE DE ITENS:

- Circular o quadrado correspondente
- Televisão em cores
- Rádio
- Banheiro
- Automóvel
- Empregada Doméstica
- Aspirador de pó
- Máquina de lavar
- Videocassete ou DVD
- Geladeira
- Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)

Não tem	Tem			
	1	2	3	4 ou +
0	2	3	4	5
0	1	2	3	4
0	2	3	4	4
0	2	4	5	5
0	2	4	4	4
0	1	1	1	1
0	1	1	1	1
0	2	2	2	2
0	2	2	2	2
0	1	1	1	1

19. Grau de Instrução do Paciente:
 (0) Analfabeto/Primário Incompleto (1) Primário Completo/Ginásial Incompleto
 (2) Ginásial Completo/Colegial Incompleto (3) Colegial Completo/Superior Incompleto
 (4) Superior Completo INSTRUÇÃO

OBS.: Primário corresponde hoje da 1ª a 4ª série do ensino fundamental (antigo primeiro grau), o ginásial da 5ª a 8ª série do ensino fundamental e o colegial corresponde ao antigo segundo grau.

20. Classificação Econômica Brasil - Total de pontos para posse de itens TOTALPONTOSCEB
21. Classificação Econômica Brasil - Classificação de pontos para posse POSSECEB

III. DADOS ANTROPOMÉTRICOS

22. Peso _____ (kg) PESO
23. Altura _____ (cm) ALTURA
24. IMC _____ (kg/m²) IMC

25. Classificação do IMC _____ (1) MGIII (2) MGII (3) MGI (4) EU (5) SP (6) OBI (7) OBII (8) OBIII	CIMC	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
26. Circunferência da Cintura _____ (cm)	CC	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
27. Classificação da Cintura _____ (1) Baixo risco (2) R. elevado (3) R. muito elevado	CLC	<input type="checkbox"/>
28. Circunferência do Quadril _____ (cm)	CQ	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
29. Razão Cintura / Quadril _____ (cm)	RCQ	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
30. Classificação da RCQ _____ (1) Sem risco (2) Com risco	CLRCQ	<input type="checkbox"/>

IV. HÁBITOS DE VIDA

31. Fumante: (1) sim (2) não (3) parou	FUMO	<input type="checkbox"/>
32. Se "sim" ou "parou" há quanto tempo _____ (anos)	TEMPO	<input type="text"/> <input type="text"/>
33. Se "sim", quantos cigarros fuma por dia _____ (unid)	NCIGARROS	<input type="text"/> <input type="text"/>
34. Consome bebidas alcoólicas: (1) sim (2) não (3) parou	BEBIDAALC	<input type="checkbox"/>
35. Quanto tempo que consome bebida alcoólica _____ (anos)	TEMPOBEB	<input type="text"/> <input type="text"/>
36. Qual a frequência que consome bebida alcoólica: (1) todos os dias (2) 4-6 vezes/sem (3) 2-3vezes/sem (4) 3-4vezes/mês (5) < 2vezes/mês (6) não	FREQBEB	<input type="text"/> <input type="text"/>
37. Qual tipo de bebida alcoólica que consome mais: (1) cerveja (2) cachaça (3) whisky (4) vinho (5) outras	TIPOBEB	<input type="checkbox"/>
38. Qual a quantidade de bebida alcoólica q. consome: unid Ex: 1 lata de cerveja, 1 copinho de cachaça, 1 dose de whisky, 1 taça de vinho	QUANTBEB	<input type="text"/> <input type="text"/>
39. Pratica atividade física regularmente (frequência): (1) todos os dias (2) 4-6 vezes/sem (3) 2-3vezes/sem (4) nunca ou não	ATIVFIS	<input type="checkbox"/>
40. Duração: (1) <30min (2) 30-60min (3) >60min	DURATIVFIS	<input type="checkbox"/>

41. Qual a modalidade de atividade física praticada: (1) caminhada (2) corrida (3) ginástica (4) outra _____	TIPOATIVFIS	<input type="checkbox"/>
42. Já recebeu alguma orientação nutricional antes: (1) sim (2) não	ORNUT	<input type="checkbox"/>
43. Quem orientou: (1) Nutricionista (2) Médico (3) Enfermeira (4) Outros _____	QUEMORNUT	<input type="checkbox"/>
44. Faz alguma dieta atualmente: (1) sim (2) não (3) irregular	FAZDIETA	<input type="checkbox"/>
45. Frequência de consumo de frutas e vegetais: (1) nunca (2) 1x sem (3) 3-5x sem (4) diariamente	CONSRUTAS	<input type="checkbox"/>

V. EXAME CLÍNICO E CO-MORBIDADES (registrar a medicação e dosagem)

46. HA (1) sim (2) não	HAS	<input type="checkbox"/>
47. Tempo de diagnóstico HAS: _____ (anos)	TEMPOHAS	<input type="checkbox"/>
48. Realiza tratamento para HAS: (1) sim (2) não	TRATHAS	<input type="checkbox"/>
49. DM (1) sim (2) não	DM	<input type="checkbox"/>
50. Tempo de diagnóstico DM: _____ (anos)	TEMPODM	<input type="checkbox"/>
51. Realiza tratamento DM: (1) sim (2) não	TRATADM	<input type="checkbox"/>
52. Doença Renal Crônica (1) sim (2) não	DRC	<input type="checkbox"/>
53. Tempo de diagnóstico DRC: _____ (anos)	TEMPODRC	<input type="checkbox"/>
54. Realiza tratamento DRC: (1) sim (2) não	TRATADRC	<input type="checkbox"/>
55. Infarto: (1) sim (2) não	INFARTO	<input type="checkbox"/>
56. Angina: (1) sim (2) não	ANGINA	<input type="checkbox"/>
57. AVC: (1) sim (2) não	AVC	<input type="checkbox"/>
58. Amputação: (1) sim (2) não Qual parte: _____	AMPUT	<input type="checkbox"/>
AMF (informar grau de parentesco):		
59. HAS: (1) sim (2) não Parentesco: _____	AMFHAS	<input type="checkbox"/>

60. DM: (1) sim (2) não Parentesco: _____	AMFDM	<input type="checkbox"/>
61. DRC: (1) sim (2) não Parentesco: _____	AMFDRC	<input type="checkbox"/>
62. Infarto: (1) sim (2) não Parentesco: _____	AMFINFARTO	<input type="checkbox"/>
63. Angina: (1) sim (2) não Parentesco: _____	AMFANGINA	<input type="checkbox"/>
64. AVC: (1) sim (2) não Parentesco: _____	AMFAVC	<input type="checkbox"/>
65. Aferição da PA sistólica 1: _____ (mmHg)	PAS1	<input type="text"/>
66. Aferição da PA diastólica 1: _____ (mmHg)	PAD1	<input type="text"/>
67. Aferição da PA sistólica 2: _____ (mmHg)	PAS2	<input type="text"/>
68. Aferição da PA diastólica 2: _____ (mmHg)	PAD2	<input type="text"/>
69. Escore de Framingham - Total de pontos: _____	TOTALFRAM	<input type="text"/>
70. Escore Framingham - Risco absoluto em 10 anos (%):	RISCOFRAM	<input type="text"/>

VI. MEDIDAS BIOQUÍMICAS

71. Glicose Jejum: _____ (mg/dL)	GJ	<input type="text"/>
72. Hemoglobina Glicada: _____ (%)	HB1C	<input type="text"/>
73. Uréia: _____ (mg/dL)	UR	<input type="text"/>
74. Creatinina _____ (mg/dL)	CR	<input type="text"/>
75. Clearance de Creatinina (Cockcroft-Gault): $_{(mL/min/1,73m^2)}$	CLCRCOCK	<input type="text"/>
76. Clearance de Creatinina (Urina 24h): $_{(mL/min/1,73m^2)}$	CLCRUR	<input type="text"/>

77. Colesterol total _____ (mg/dL)	CT	<input type="text"/>
78. LDL Colesterol _____ (mg/dL)	LDL	<input type="text"/>
79. HDL Colesterol _____ (mg/dL)	HDL	<input type="text"/>
80. Triglicérideo _____ (mg/dL)	TG	<input type="text"/>
81. Hematócrito _____ (%)	HT	<input type="text"/>
82. Hemoglobina _____ (g/dL)	HG	<input type="text"/>
83. Albumina _____ (g/dL)	ALB	<input type="text"/>
84. Ácido úrico _____	ACUR	<input type="text"/>
EAS		
85. Urinálise – Glicose	UGLICOSE	<input type="text"/>
86. Densidade	UDENSID	<input type="text"/>
87. Cetona	UCETONA	<input type="text"/>
88. Bilirrubina	UBILIRRUBINA	<input type="text"/>
89. Hemoglobina	UHEMOGLOB	<input type="text"/>
90. Proteína	UPROTEÍNA	<input type="text"/>
91. Urobilinogênio	UUROBILIN	<input type="text"/>
92. Nitrito	UNITRITO	<input type="text"/>

93. Leucócitos

ULEUCÓCITOS

--	--	--

94. pH

UPH

--	--

URINA DE 24H

95. Microalbuminúria

--	--	--	--

96. Cistatina C

--	--	--

VII. OUTROS

97. Crianças 0-12 anos: (1) sim (2) não

98. Nome da mãe: _____

ANEXO 3

PARECER CONSUBSTANCIADO

	Universidade Federal do Maranhão Hospital Universitário Diretoria Adjunta de Ensino, Pesquisa e Extensão Comitê de Ética em Pesquisa
PARECER CONSUBSTANCIADO INICIAL PROJETO DE PESQUISA-HUUFMA	Nº. do Parecer: 075/2008 Nº do Protocolo: 33104-1977/2007 Data de Entrada no CEP: 03/12/2007 Data da Assembléia: 25/01/2008 Parecer: APROVADO

I - Identificação:

Título do projeto: Prevenção da doença renal crônica entre hipertensos e diabéticos em unidades básicas de saúde do município de São Luís-MA.		
Identificação do Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Natalino Salgado Filho		
Identificação da Equipe executora: Prof. Dr. Natalino Salgado Filho, Alcione Miranda dos Santos, Pedro Antonio Muniz, Ana Karina Teixeira da Cunha, Joyce Santos Lages e Elisângela Milhomem dos Santos.		
Instituição onde será realizado: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão e Unidades Básicas d Saúde do Município de São Luís-MA.		
Área temática: III	Multicêntrico: NÃO	Cooperação estrangeira: NÃO

II – Objetivos:

Determinar a prevalência de DRC em pacientes diabéticos e/ou hipertensos atendidos em unidades básicas de Saúde do Município de São Luís-MA, explorar a sua associação com fatores de risco cardiovascular e delinear os grupos de maior risco para a DRC.

III- Sumário do projeto:

A doença renal crônica constitui hoje um importante problema de saúde pública global. Existem mais de 1 milhão de pessoas em TRS(Terapia Renal Substitutiva) no mundo. No Brasil, houve um aumento de 39,75% dos casos de pacientes em programas de hemodiálise no período de 2000 a 2006. O tratamento para DRC(Doença Renal Crônica) é oneroso, sendo, no país, algo em torno de 1,4 bilhões de reais/ano; 95% dos tratamentos dialíticos são custeados pelo SUS.

Crterios de Inclusão: Os pacientes maiores de 18 anos com DM e/ou HAS durante o período do estudo e residentes em São Luís e exclusão não constam.

A metodologia é adequada aos objetivos propostos. Inclui um questionário e coleta de material biológico.

Esclarecer circunstâncias/locais da coleta de dados: Consulta ambulatorial?Enfermaria?

IV- Comentários frente à resolução 196/96 CNS e complementares:

O protocolo de pesquisa inclui:

- Duas folhas de rostos para pesquisa com seres humanos, preenchidas, pelos responsáveis pelo HUUFMA e pelas UBS do município de São Luís-Ma.
- Currículos lattes dos pesquisadores envolvidos-Professores.
- Orçamento – projeto custeado pela FAPEMA.
- Projeto contendo: introdução, justificativa e relevância, objetivos gerais e específicos, metodologia (desenho do estudo, local do estudo, amostragem, coleta de dados, aspectos éticos, análise de dados), cronograma, identificação da equipe executora, orçamento, referências e apêndice(questionários e TCLE).

O protocolo em apreço está devidamente estruturado e detalhado. Apresenta referencial teórico consistente e objetivos claros e bem definidos, os quais traduzem sua relevância científica e social.

V - Parecer Consubstanciado do CEP:

Diante do exposto, o protocolo 33104-1977/07, referente o título Prevenção da doença renal crônica entre hipertensos e diabéticos em unidades básicas de saúde do município de São Luís-MA, pleiteado por Natalino Salgado Filho é considerado: **APROVADO**.

Relatórios parciais (um por ano) devem ser apresentados ao CEP-HUUFMA, sendo o primeiro para 25/03/2009, ou se houver algum evento adverso, emenda ou alteração no protocolo. O relatório final deve ser entregue, acompanhado de cópia do trabalho final gravado em CD ROM.

Obs: Este parecer se refere só à forma como o projeto dessa pesquisa desenhado e foi protocolado junto ao CEP, não dando nenhum respaldo à pesquisa para fins de publicação ou apresentação em congresso, bancas ou outros eventos científicos. Para isto, o pesquisador deve solicitar o Parecer Consubstanciado Aprovando Relatório de Pesquisa ou o Parecer Consubstanciado Aprovando a finalização da Pesquisa.

São Luís, MA, 25 de março de 2008.



Wildoberto Batista Gurgel
Filósofo
Coordenador do CEP-HUUFMA
Ethica homini habitat est