



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**CISTATINA C EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO
ARTERIAL ESSENCIAL: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL
E CORRELAÇÃO COM FATORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR**

Rafaela do Socorro de Souza e Silva Moura

**BRASÍLIA - DF
2010**

AUTORA: Rafaela do Socorro de Souza e Silva Moura

**CISTATINA C EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL ESSENCIAL:
AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL E CORRELAÇÃO COM FATORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR**

Dissertação submetida ao curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UnB como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de mestre.

ORIENTADOR: Professor Doutor Joel Paulo Russomano Veiga
CO-ORIENTADOR: Professor Doutor Daniel França Vasconcelos

**BRASÍLIA - DF
2010**

Moura, Rafaela do Socorro de Souza e Silva.

Cistatina C em pacientes com hipertensão arterial essencial: avaliação da função renal e correlação com fatores de risco cardiovascular. / Rafaela do Socorro de Souza e Silva Moura. – Brasília, 2010.

89f.

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade de Brasília, 2010.

1. Risco cardiovascular. 2. Creatinina. 3. Cistatina C. 4. Hipertensão arterial. 5. Microalbuminúria.

Rafaela do Socorro de Souza e Silva Moura

**CISTATINA C EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL ESSENCIAL:
AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL E CORRELAÇÃO COM FATORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR**

Aprovada em ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Professor Doutor Joel Paulo Russomano Veiga
Presidente da banca

Professor Doutor Leopoldo Luiz dos Santos Neto
1º examinador

Professor Doutor Paulo César de Jesus
2º examinador

Professor Doutor Cleudson Neryde Castro
Suplente

BRASÍLIA - DF
2010

**Dedico este trabalho à memória de minha
mãe, Raimunda Fernandes da Silva.**

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Raymundo de Souza e Silva e Raimunda Fernandes da Silva (*in memoriam*), pela extrema dedicação e pelo incentivo na busca do conhecimento desde a minha infância.

Ao meu irmão, Rogério Diogne de Souza e Silva, professor e pesquisador, pelo carinho em todas as fases da minha e por transmitir sua empolgação pela vida acadêmica.

Ao meu marido, Paulo Rodrigo de Moura, pela compreensão nos momentos de ausência e dificuldades e pela colaboração na tradução do artigo gerado com esta pesquisa.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Joel Paulo Russomano Veiga, pela dedicação, estímulo e paciência na condução deste estudo.

Ao Prof. Dr. Daniel França Vasconcelos por ter aceitado a orientação conjunta deste trabalho e pela realização dos exames ecocardiográficos.

Ao Professor Eduardo Freitas da Silva pela colaboração na realização da análise estatística.

À equipe do laboratório de análise clínicas do Hospital Universitário de Brasília, especialmente Gláucia Boff e Robério Antônio Araújo, pela colaboração na realização dos exames.

À equipe de enfermagem do setor de diálise do HUB, pela ajuda nos dias de coleta de exames.

“Aquele que transmite o que sabe, aprende o que ensina”.

Cora Coralina

RESUMO

Introdução: O acometimento renal em hipertensos é considerado um fator de risco para eventos cardiovasculares adversos e progressão para doença renal crônica. A cistatina C parece identificar disfunções renais precocemente. Estudos sugerem que a cistatina C também pode ser considerada um fator de risco cardiovascular independente da função renal.

Métodos: Realizou-se um estudo transversal com 117 pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial primária. Foram excluídos pacientes diabéticos e com creatinina sérica igual ou superior a 1,5 mg/dL. Os pacientes foram submetidos a dosagem de cistatina C, creatinina, ácido úrico, perfil lipídico, proteína C reativa, microalbuminúria e depuração de creatinina endógena (DCr). A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada por equações baseadas na creatinina, na cistatina C e na combinação de ambas. Sessenta e dois pacientes foram submetidos a exame ecocardiográfico para estimativa do índice de massa ventricular esquerda. Foi realizada uma análise comparativa entre a depuração de creatinina e as equações para estimativa da TFG por meio do coeficiente de correlação intraclasse e da análise gráfica de *Bland-Altman*. A cistatina foi correlacionada aos outros fatores de risco cardiovascular por meio do coeficiente de correlação de *Pearson*. Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$ e marginalmente significativos valores de p entre 0,05 e 0,10.

Resultados: Doze pacientes (10,26%) apresentaram TFG $< 60 \text{ml/min/1,73m}^2$ estimada pela equação MDRD, e, quarenta e três pacientes (36,7%) apresentaram cistatina C superior a 0,95mg/L. Na análise comparativa entre as diversas equações e a DCr, observou-se que a melhor concordância foi apresentada pela equação MDRD (ICC = 0,42; IC95% = 0,26 – 0,56). A equação de Rule apresentou uma concordância estatisticamente igual zero com a DCr (ICC = 0,11; IC95% = -0,08 – 0,29). A equação de Rule também não apresentou concordância com as equações baseadas na creatinina. Na análise de *Bland-Altman* a menor diferença observada foi entre a fórmula combinada e a equação MDRD, com uma diferença média de 3,78. A cistatina C, diferentemente da creatinina, correlacionou-se positivamente com a microalbuminúria ($r = 0,22$; $p = 0,02$) e apresentou uma correlação marginal com o log TG/HDL ($r = 0,18$; $p = 0,07$).

Conclusões: A equação MDRD e a equação que combina creatinina e cistatina apresentaram maior concordância com a depuração de creatinina. A cistatina C, diferentemente da creatinina, apresentou correlação com a microalbuminúria, portanto parece ser um marcador de dano renal precoce em pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial primária. Estudos prospectivos na população de hipertensos brasileiros devem ser estimulados para comprovar se a cistatina C é um fator de risco cardiovascular independente da função renal.

Palavras-chave: risco cardiovascular, creatinina, cistatina C, hipertensão arterial, microalbuminúria.

ABSTRACT

Introduction: Renal injury in hypertensive subjects is a risk factor cardiovascular events and kidney failure development. Cystatin C seems to detect early renal damage. Recent reports suggest that cystatin could be a risk factor for cardiovascular events independently of renal function. **Methods:** A transversal study with 117 hypertensive subjects was made. Diabetics and patients with creatinine values $\geq 1,5\text{mg/dL}$ were excluded. Cystatin C, creatinine, uric acid, cholesterol, triglycerides, C - reactive protein, microalbuminuria and creatinine clearance was evaluated. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated by creatinine-based and cystatin-based equations. Left ventricular mass index (LVMI) was calculated in 62 patients by echocardiography. Intraclass correlation coefficient (ICC) and *Bland-Altman* graphic was used to compare creatinine clearance and RFG equations. For correlation between cystatin C and other cardiovascular risk factors it was used Pearson's coefficient. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant and those between 0.05 and 0.10 were considered marginally significant. **Results:** Twelve patients (10,26%) had $\text{GFR} < 60\text{ml/min/1,73m}^2$ estimated by MDRD equation and 43 (36,7%) had cystatin C $> 0,95\text{mg/L}$. Comparing with creatinine clearance, MDRD shows the best agreement (ICC = 0,42; CI 95% = 0,26 – 0,56). Rule equation shows the worst agreement (ICC = 0,11; CI 95% = -0,08 – 0,29). *Bland-Altman* analysis demonstrate better agreement between creatinine and cystatin combined equation and MDRD (average difference of 3,78). Serum cystatin C level, differently from creatinine, was positively correlated with microalbuminuria ($r = 0,22$; $p = 0,02$) and showed a correlation of marginal significance with the atherogenic index $\log \text{TG/HDLc}$ ($r = 0,18$; $p = 0,07$). **Conclusions:** MDRD and creatinine and cystatin combined equation shows the best agreement with creatinine clearance. Cystatin C, but not creatinine, correlates with microalbuminuria so it seems to be an early marker of renal damage in hypertensive subjects. Prospective studies should be done in Brazilian hypertensive population to evaluate whether cystatin C is a cardiovascular risk factor independently of renal function.

Key-words: cardiovascular risk, creatinine, cystatin C, hypertensive subjects, microalbuminuria.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO:.....	1
1.1	Hipertensão arterial essencial e função renal.....	2
1.2	Avaliação da função renal.....	3
1.2.1	Medidas da Taxa de Filtração Glomerular (TFG).....	3
1.2.2	Microalbuminúria.....	5
1.2.3	Cistatina C.....	6
2	INDIVÍDUOS, MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
2.1	Características da amostra.....	10
2.2	Protocolo experimental.....	10
2.2.1	Anamnese e exame físico.....	10
2.2.2	Avaliação laboratorial.....	11
2.2.3	Medidas do ritmo de filtração glomerular.....	12
2.2.4	Ecocardiograma.....	12
2.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS.....	13
2.3.1	Análise comparativa entre as diversas formas de estimativa do ritmo de filtração glomerular.....	13
2.3.2	Correlação entre a cistatina C e a creatinina com fatores de risco cardiovascular.....	17
2.3.3	Correlação entre o IMVE e o ácido úrico.....	18
3	RESULTADOS.....	19
3.1	Análise comparativa entre os diversos métodos de avaliação da taxa de filtração glomerular.....	21
3.2	Análise gráfica pelo método de Bland-Altman.....	22
3.3	Correlação entre creatinina e cistatina C com fatores de risco cardiovascular.....	29

3.4	Correlação entre o IMVE e o ácido úrico	32
4	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	42
5	CONCLUSÕES	43
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	44
	APÊNDICE A	53
	APÊNDICE B.....	55
	APÊNDICE C.....	56
	APÊNDICE D	57

LISTA DE FIGURAS

- Figura 4.1 – *Bland-Altman* entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a Depuração de Creatinina ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e a equação de Cockcroft-Gault ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial. 23
- Figura 4.2 – *Bland-Altman* entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a equação MDRD ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e a DCr ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial. 24
- Figura 4.3 – *Bland-Altman* entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a equação de Rule ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e a DCr ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial. 24
- Figura 4.4 – *Bland-Altman* entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a DCr ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e a fórmula combinada ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial. 25
- Figura 4.5 – *Bland-Altman* entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a equação de Rule ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e Cockcroft-Gault ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial. 26
- Figura 4.6 – *Bland-Altman* entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a equação de Rule ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e MDRD ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial. 26
- Figura 4.7 – *Bland-Altman* entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a equação de Rule ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e a fórmula combinada ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial. 27

Figura 4.8 – <i>Bland-Altman</i> entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a fórmula combinada ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e a equação MDRD ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial.....	28
Figura 4.9 – <i>Bland-Altman</i> entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a fórmula combinada ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e a equação de Cockcroft-Gault ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial.....	28
Figura 4.10 – <i>Bland-Altman</i> entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a equação MDRD ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e de Cocckroft-Gault ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial.....	29
Figura 4.11 – Correlação entre a microalbuminúria e a cistatina.....	31
Figura 4.12 – Correlação entre o log TG/HDL e a cistatina.....	32
Figura 4.13 - Valores do ácido úrico sérico em indivíduos hipertensos ($n=63$) com IMVE (g/m^2) maior ou menor do que 125,53(mediana). # teste t bicaudal. Os valores estão representados como média e 95% IC.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1. Equações utilizadas para estimar a taxa de filtração glomerular.....	8
Tabela 3.1: Interpretação de <i>Kappa</i> de acordo com <i>Landis e Koch</i>	16
Tabela 4.1 – Características clínicas da população estudada.	20
Tabela 4.2 – Variáveis ecocardiográficas da população estudada.....	21
Tabela 4.3 – Análise comparativa entre as diversas formas utilizadas para estimar a taxa de filtração glomerular de hipertensos essenciais.	22
Tabela 4.4 – Correlação entre cistatina C e creatinina com o índice de massa ventricular esquerda (IMVE), microalbuminúria (Malb) e proteína C reativa (PCR), em hipertensos essenciais.	30
Tabela 4.5 – Correlação entre cistatina C e creatinina com o log TG/HDL e LDL/HDL, em hipertensos essenciais.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Átrio esquerdo
AE/Ao	Relação atrio esquerdo/aorta
AHA	<i>American Heart Association</i>
Ao	Aorta
AVC	Acidente vascular cerebral
CG	Equação de Cockcroft-Gault
Cr + Cist	Equação combinada cistatina e creatinina
Cr-EDTA	Ácido etilenodiaminotetra-acético-Cr ⁵¹
DCr	Depuração da creatinina endógena
DDFVE	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DRC	Doença renal crônica
DRCT	Doença renal crônica terminal
DSFVE	Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo
EDPPVE	Espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo
EDS	Espessura diastólica do septo
EUA	Excreção urinária de albumina
GFR	<i>Glomerular filtration rate</i>
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
ICC	Coefficiente de correlação intraclasse
IMC	Índice de massa corporal
IMT	<i>Intima-media thickness</i>
IMVE	Índice de massa ventricular esquerda
Malb	Microalbuminúria
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Diseases</i>
MVE	Massa ventricular esquerda
NHANES III	Third National Health and Nutrition Examination Survey
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica

PCR	Proteína C reativa
PEC	Percentual de encurtamento circunferencial
S/PPVE	Relação septo/parede posterior do ventrículo esquerdo
SC	Superfície corporal.
Tc-DTPA	Ácido dietilenotriaminopenta-acético-Tc ^{99m}
TFG	Taxa de filtração glomerular
TG	Triglicerídeos
UnB	Universidade de Brasília
VDF	Volume diastólico final
VII JNC	<i>Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure</i>
VS	Volume sistólico
VSF	Volume sistólico final
WHO	<i>World Health Organization</i>

1 INTRODUÇÃO:

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença de alta prevalência mundial. Noventa por cento dos casos de hipertensão arterial são considerados hipertensão arterial essencial ou primária, definida como hipertensão de causa não identificada. A hipertensão arterial é considerada um fator de risco independente para a doença cardiovascular e está associada a custos médicos e sócio-econômicos elevados, especialmente devido às suas complicações. O risco de desenvolver infarto do miocárdio, falência cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC) e doença renal é diretamente proporcional ao nível de pressão arterial (Chobanian *et al.*,2003).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, em 2004, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 31,5% e 26,8% do total de mortes na população mundial feminina e masculina, respectivamente (WHO, 2008). Nos Estados Unidos, segundo a *American Heart Association* (AHA), a hipertensão arterial foi responsável por 56.561 mortes em 2006, e, estima-se que aproximadamente 74,5 milhões de americanos de 20 anos ou mais sejam hipertensos (*American Heart Association*, 2006). No Brasil, inquéritos em várias cidades, mostraram uma prevalência de hipertensão de 22,3% a 43,9% (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2007). Em 2007, de acordo com o DATASUS, 29,44% dos óbitos no Brasil foram causados por doenças cardiovasculares. Ainda de acordo com o DATASUS, em 2009, foram gastos quase 2 bilhões de reais com mais de 1 milhão de internações por doenças cardiovasculares .

Na avaliação do paciente com hipertensão arterial essencial, os principais objetivos são: identificar outros fatores de risco cardiovascular; avaliar lesões de órgãos-alvo e presença de doença cardiovascular e estratificar o risco cardiovascular.

Os principais fatores de risco cardiovascular, além da hipertensão arterial, são: tabagismo; dislipidemia; obesidade (índice de massa corporal $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$); sedentarismo; diabetes mellitus; idade (>55 anos para os homens e > 65 anos para as mulheres); nefropatia (microalbuminúria > 30mg/24h ou taxa de filtração glomerular < 60ml/min); história familiar de doença cardiovascular precoce (mulheres < 65 anos e homens < 55 anos) (Chobanian *et al.*,2003; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2007).

A hipertrofia ventricular esquerda, presença de angina ou infarto do miocárdio prévio, história de revascularização coronária, falência cardíaca, história de acidente

vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório, doença renal crônica, doença arterial periférica e/ou retinopatia são as principais lesões de órgão-alvo a serem identificadas na avaliação do paciente hipertenso (Chobanian *et al.*,2003; V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006).

O dano renal em hipertensos é considerado um fator independente de risco cardiovascular e está associado a progressão para doença renal crônica. Seu diagnóstico precoce afeta diretamente o prognóstico do paciente hipertenso.

1.1 Hipertensão arterial essencial e função renal

A associação entre doença renal e comprometimento cardiovascular é relatada desde 1836, quando Richard Bright, demonstrou a presença de hipertrofia ventricular esquerda sem lesão valvular na autópsia de pacientes com proteinúria e nefrite (Almeida, Cadaval e Rodrigues, 2007). Embora apenas uma pequena parte dos pacientes com nefrosclerose hipertensiva evolua para doença renal crônica terminal (DRCT), devido ao grande número de doentes nesta condição, a nefrosclerose hipertensiva é considerada a segunda causa mais freqüente de DRCT no mundo (Hill, 2008; Izzo e Campese, 2004). No Brasil, segundo o Censo realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, em 2008, a hipertensão arterial sistêmica foi responsável por 35,8% das causas de DRCT, sendo a etiologia mais freqüente de DRCT (Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2008).

A nefrosclerose hipertensiva representa risco independente para doenças cardiovasculares. O risco de progressão está relacionado à idade superior a 50 anos, raça negra, sexo masculino e duração e gravidade da hipertensão arterial, baixo nível socioeconômico, intensidade da proteinúria, grau de insuficiência renal, dislipidemia e outros fatores agravantes, como tabagismo, alta ingestão de sal e proteínas, e, uso de antiinflamatórios não-hormonais e outras drogas nefrotóxicas (Almeida, Cadaval e Rodrigues, 2007; Hill, 2008; Izzo e Campese, 2004).

Apesar de bem estabelecida a relação entre hipertensão e dano renal, os mecanismos exatos de lesão permanecem obscuros. Algumas das lesões primárias descritas na nefrosclerose hipertensiva podem ser observadas no envelhecimento normal de indivíduos normotensos (Hill, 2008). É descrito um ciclo vicioso envelhecimento – hipertensão – dano renal (Izzo e Campese, 2004). No parênquima renal de indivíduos idosos ocorre um progressivo enrijecimento intimal, sendo maior

em negros e hipertensos. Esse enrijecimento se deve a presença de colágeno, fibras elásticas e miofibroblastos que migram da camada média, resultando na atrofia desta camada. O alinhamento destes miofibroblastos ocorre ao longo do eixo do lúmen, conseqüentemente, sua contração teria pouco efeito sobre o calibre do lúmen. Desta forma, as artérias arqueadas e interlobulares e as arteríolas aferentes estariam expostas ao aumento do fluxo pulsátil, mesmo em idosos normotensos, e o aumento na pressão de pulso acentuaria ainda mais a lesão. Além disso, a arteriosclerose aferente ou hialinose arteriolar aferente está presente em rins envelhecidos, independente da pressão arterial. Nessa lesão ocorrem depósitos hialinos onde o músculo liso é atrofico, aumentando a tensão luminal circunferencial e, então, a permeabilidade endotelial, permitindo a passagem de proteínas plasmáticas.

Com relação às lesões glomerulares, existem duas formas de glomerulosclerose principais na nefrosclerose hipertensiva: isquêmica e hipertrófica. Outro fator que contribui para o dano renal é a perda da auto-regulação do fluxo sanguíneo renal, presente principalmente em negros e hipertensos graves. Estudos mostram que o dano renal isquêmico também é responsável pela atrofia tubular e fibrose intersticial, resultantes da isquemia tubular e inflamação intersticial (Hill, 2008).

Assim como a hipertensão arterial, a nefrosclerose hipertensiva pode ser assintomática em sua fase inicial, sendo indicado seu rastreamento por meio de exames clínicos e laboratoriais (Almeida, Cadaval e Rodrigues, 2007; Chobanian *et al.*, 2003; Hill, 2008; Izzo e Campese, 2004; V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006). Na avaliação complementar da hipertensão essencial, a estimativa da taxa de filtração glomerular e a pesquisa de proteinúria são fundamentais, e podem ser realizadas com exames simples, como a dosagem de creatinina e o exame de urina tipo I (Almeida, Cadaval e Rodrigues, 2007). Entretanto, estes exames detectam dano renal moderado ou avançado. Inúmeros estudos vêm sendo realizados na tentativa de detectar um marcador de lesão renal precoce, de fácil utilização e baixo custo.

1.2 Avaliação da função renal

1.2.1 Medidas da Taxa de Filtração Glomerular (TFG)

A avaliação da função renal é realizada principalmente por meio das medidas da TFG, que pode ser realizada por meio de marcadores endógenos e exógenos, sendo

medida ou estimada por determinados tipos de equações (Kirsztajn e Nishida, 2009; Thomas e Thomas, 2009).

O método considerado padrão-ouro para a medida da TFG é a depuração de inulina. A inulina é um polissacarídeo de 5200 daltons, que se distribui no espaço extracelular, é livremente filtrada pelos glomérulos e não é reabsorvida, secretada, sintetizada ou metabolizada nos rins. Entretanto, sua determinação é trabalhosa e não é facilmente obtida, por isto, não é de uso freqüente na prática clínica, estando restrita a utilização em pesquisas (Thomas e Thomas, 2009).

Outros métodos considerados próximos à depuração de inulina são os que utilizam radioisótopos – ácido etilenodiaminotetra-acético-Cr⁵¹ (Cr-EDTA) e ácido dietilenotriaminopenta-acético-Tc^{99m} (Tc-DTPA) – ou a depuração de radiocontrastes – iotalamato-I¹²⁵ e iohexol. Entretanto, são métodos de alto custo, difícil execução e pouca disponibilidade. Além disso, há necessidade do uso de substâncias radioativas ou contrastes iodados (Kirsztajn e Nishida, 2009; Thomas e Thomas, 2009).

O marcador renal mais amplamente utilizado na prática clínica é a dosagem de creatinina plasmática, método de baixo custo e fácil execução. A creatinina é uma substância endógena, derivada do metabolismo muscular da creatina e fosfocreatina. Seu ritmo de produção é relativamente constante, entretanto é influenciada pela massa muscular, variando com o peso, sexo, idade e presença de paraplegia. Outro fator de erro é o fato de que aproximadamente 15% da creatinina são secretados no túbulo renal proximal, e essa secreção aumenta com a perda de função renal, superestimando a TFG. De fato, a alteração na creatinina sérica é percebida quando há aproximadamente 50% de perda da função renal. Outros fatores que interferem na medida da creatinina sérica são: o uso de antibióticos tipo cefalosporinas, de ácido ascórbico, de cimetidina e de trimetropim (Kirsztajn e Nishida, 2009; Thomas e Thomas, 2009).

Na tentativa de aperfeiçoar a avaliação renal obtida com a creatinina, utiliza-se a medida da sua depuração, calculada pela seguinte fórmula: depuração creatinina = $\frac{\text{creatinina}_{\text{urinária}} \times \text{volume urinário}}{\text{creatinina}_{\text{plasmática}} \times \text{tempo (minutos)}}$. É considerado um método de avaliação mais fiel que a medida da creatinina sérica, porém traz o inconveniente da necessidade de coleta de urina em 24 horas, que aumenta os riscos de erro na coleta e pode ser um procedimento difícil para certos pacientes. Além disso, existe a possibilidade de superestimativa da função renal devido a secreção tubular de creatinina (Kirsztajn e Nishida, 2009).

Para tentar solucionar estes problemas foram desenvolvidas equações para estimativa da depuração de creatinina ou da TFG. Em adultos utiliza-se mais frequentemente a equação de Cockcroft-Gault (estimativa da depuração de creatinina, em mL/min) e a fórmula proposta no estudo “*Modification of Diet in Renal Disease*”, conhecida como MDRD (estimativa da TFG), expressa em $\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times (1,73\text{m}^2)^{-1}$. Ambas são baseadas na creatinina (Kirsztajn e Nishida, 2009; Thomas e Thomas, 2009).

A fórmula de Cockcroft-Gault considera idade, peso e sexo. Entretanto, é uma estimativa da depuração de creatinina e não do ritmo de filtração glomerular. É definida como: $\text{CG} = (140 - \text{idade em anos}) \times \text{peso (Kg)} \times 0,85 \text{ (se mulher)} / (72 \times \text{creatinina sérica em mg/dL})$. O resultado é expresso em ml/min, e necessita de ajuste para a superfície corporal (Cockcroft e Gault, 1976).

O estudo MDRD gerou várias equações, sendo que a mais utilizada é a equação conhecida como simplificada. É ajustada para a superfície corporal e para os fatores raça, sexo e idade. Define-se como: $\text{TFG} = 186 \times (\text{creatinina plasmática})^{-1,154} \times (\text{idade em anos})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (se mulher)} \times 1,212 \text{ (se negro)}$. Foi desenvolvida para pacientes com doença renal crônica e por isso, quando maior que 60, deve ser expressa com $\text{TFG} > 60 \text{ mL} \times \text{min}^{-1} \times (1,73\text{m}^2)^{-1}$ (Levey *et al*, 1999; Levey *et al*, 2000). Pesquisas recentes sugerem que a equação MDRD superestima pacientes em DRC estágios 2 e 3, mas classifica corretamente aqueles nos estágios 4 e 5 (Thomas e Thomas, 2009).

A estimativa da função renal pelas equações acima são semelhantes ou superiores à medida da depuração de creatinina. O principal fator limitante é o seu emprego em populações diferentes daquela que originou o estudo (Kirsztajn e Nishida, 2009).

1.2.2 Microalbuminúria

Microalbuminúria é definida como a excreção de albumina de 30 a 300 mg/24horas. Entretanto, estudos atuais mostram que existe uma relação contínua entre a excreção de albumina e o risco cardiovascular, mesmo para valores considerados normais (Kirsztajn e Nishida, 2009).

Vários trabalhos demonstram que o aumento na excreção urinária de albumina, não detectado pela avaliação rotineira da urina, é fator de risco para a progressão da doença renal, bem como um fator de risco independente para a doença cardiovascular, sendo considerada marcador de dano vascular endotelial (Almeida, Cadaval e

Rodrigues, 2007; Keane e Eknoyan, 1999; Kirsztajn e Nishida, 2009). Em pacientes diabéticos, é utilizada na rotina clínica para diagnóstico precoce de nefropatia, em hipertensos seu uso, apesar de recomendado ainda não foi absorvido na prática clínica (Keane e Eknoyan, 1999).

Entretanto, como a excreção urinária de albumina segue um padrão circadiano, é preferível sua avaliação na urina coletada por 24 horas, trazendo o inconveniente da coleta seriada de urina. Além disso, alguns fatores podem aumentar a excreção urinária de albumina, como febre, exercícios físicos vigorosos, insuficiência cardíaca e infecção urinária (Kirsztajn e Nishida, 2009; Reuben *et al.*, 1982).

1.2.3 Cistatina C

O marcador ideal da função renal e de fácil aplicabilidade na prática clínica seria uma substância endógena, totalmente filtrada pelos glomérulos, que não seja reabsorvida nem secretada pelos túbulos renais e tenha concentração constante no meio interno, variando apenas com a TFG.

Recentemente, a dosagem sérica da cistatina C tem sido utilizada como marcador de lesão renal. Estudos sugerem que a dosagem da cistatina C é preferível para o diagnóstico de estágios precoces de insuficiência renal (Fliser e Ritz, 2001; Hojs *et al.*, 2006; Ozer *et al.*, 2005; Watanabe *et al.*, 2003).

A cistatina C é um polipeptídeo de 120 aminoácidos, não glicosilado, com 13.260 Da. Pertence a família dos inibidores da cisteína proteinase, produzida por todas as células nucleadas, em ritmo constante. É livremente filtrada pelo glomérulo e quase totalmente reabsorvida e catabolizada pelos túbulos renais proximais. Não é afetada pela massa muscular, sexo, raça e idade (Finney *et al.*, 1997).

Foi descoberta em 1960 como uma proteína muito básica (PI = 9,2) em urina de paciente com proteinúria tubular. Foi identificada originalmente como traço γ em técnicas de eletroforese (Hanson, 2010).

O primeiro ensaio laboratorial para dosagem da cistatina C por meio da técnica de amplificação enzimática por imunodifusão radial simples foi elaborado em 1979, por Lofberg e Grubb. Ao longo das décadas seguintes foram desenvolvidas outras técnicas, como ensaios enzimáticos, imunoturbidimetria e imunonefelometria (Laterza, Price e Scott, 2002)

A concentração sérica média é de 0,9 mg/L em adultos saudáveis, não sendo demonstradas diferenças relevantes entre homens e mulheres. Há relatos de aumento dos níveis séricos relacionados à obesidade, uso de altas doses de glucocorticóides (doses a partir de 40 mg de metilprednisolona), neoplasias malignas, mieloma múltiplo, cirrose hepática, tabagismo e hipertireoidismo, sem relação com o nível de função renal (Kirsztajn e Nishida, 2009; Thomas e Thomas, 2009).

Além disso, existem relatos de que a cistatina C seria também um marcador de risco cardiovascular, pois estaria relacionada ao catabolismo de proteínas que fazem parte da inflamação e remodelação vascular arterial (Djoussé, Kurth, e Gaziano, 2008; Shlipak *et al.*, 2005; Shlipak *et al.*, 2006 a; Shlipak *et al.*, 2006 b).

A acuidade diagnóstica da medida sérica da cistatina C tem se mostrado superior a da creatinina e suas equações em vários estudos, principalmente em indivíduos idosos, desnutridos e em pacientes com TFG de 30 a 60 mL/min (Kirsztajn e Nishida, 2009).

De maneira similar a creatinina, várias equações vêm sendo propostas para a estimativa da TFG baseadas nos níveis séricos de cistatina. Estudos sugerem melhor correlação das equações baseadas na cistatina com o padrão - ouro para a estimativa da TFG do que as equações baseadas na creatinina (Thomas e Thomas, 2009). Dentre as equações propostas podemos citar a de Rule (expressa em mL/min), onde: $TFG = 66,8 \times (Cistatina\ C)^{-1,3}$ (Rule *et al.*, 2006).

Recentemente, vem sendo proposta uma nova equação que utiliza a dosagem sérica de creatinina e cistatina, idade, sexo e raça. Esta equação, denominada nesta pesquisa como fórmula combinada (Cr + Cist), parece ter maior acuidade para a estimativa da TFG. Onde: $TFG = 177,6 \times (creatinina\ sérica\ em\ mg/dL)^{-0,65} \times (cistatina\ C\ sérica\ em\ mg/L)^{-0,57} \times (idade\ em\ anos)^{-0,20} \times (0,82\ se\ mulher) \times (1,11\ se\ negro)$ (Stevens *et al.*, 2008).

O acometimento renal na hipertensão primária é um fator de risco independente e não tradicional para eventos cardiovasculares adversos e sua presença pode influenciar diretamente o prognóstico do paciente. Atenção especial deve ser dada à identificação precoce de injúria renal nessa população.

As equações utilizadas para estimar a TFG estão demonstradas na tabela 1.1.

Tabela 1.1. Equações utilizadas para estimar a taxa de filtração glomerular

Depuração de Creatinina Endógena (DCr):

$$DCr = Cr_u \times \text{Volume urinário} / Cr_p \times \text{tempo (minutos)}$$

Equação de Cockcroft-Gault (CG):

$$CG = (140 - \text{idade em anos}) \times \text{peso (Kg)} \times 0,85 \text{ (se mulher)} / (72 \times Cr_s \text{ em mg/dL})$$

Equação MDRD simplificada :

$$TFG = 186 \times (Cr_s \text{ em mg/dL})^{-1,154} \times (\text{idade em anos})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (se mulher)} \times 1,212 \\ \text{(se negro)}$$

Equação de Rule:

$$TFG = 66,8 \times (\text{Cistatina C sérica em mg/L})^{-1,3}$$

Fórmula combinada (Cr + Cist):

$$TFG = 177,6 \times (Cr_s \text{ em mg/dL})^{-0,65} \times (\text{cistatina C sérica em mg/L})^{-0,57} \times (\text{idade em anos})^{-0,20} \times (0,82 \text{ se mulher}) \times (1,11 \text{ se negro})$$

Cr_u = creatinina urinária (mg/dL); Cr_p = creatinina plasmática (mg/dL); Cr_s = creatinina sérica (mg/dL); TFG = taxa de filtração glomerular

A idéia deste estudo surgiu da observação de que grande parte dos pacientes que chegam ao ambulatório de nefrologia com diagnóstico de doença renal crônica terminal e necessidade de terapias dialíticas, têm como diagnóstico de base apenas hipertensão arterial sistêmica. É necessária a identificação precoce de pacientes sob maior risco de desenvolver as complicações mais graves da hipertensão arterial, oferecendo-lhes um tratamento mais agressivo.

OBJETIVOS

1. Objetivos Primários

- 1.1. Correlacionar a estimativa da Taxa de Filtração Glomerular por meio da depuração da creatinina endógena (Dcr) e de fórmulas baseadas na creatinina (CG e MDRD), na cistatina (Rule) e em ambas (Cr+Cist) em pacientes com hipertensão arterial essencial, de ambos os sexos, com creatinina sérica inferior a 1,5 mg/dl.
- 1.2. Avaliar a existência em hipertensos essenciais de possíveis correlações entre a concentração plasmática da cistatina C e da creatinina (fatores de risco cardiovasculares não tradicionais) com os seguintes fatores de risco cardiovasculares tradicionais: logaritmo da razão TG/HDL, LDL/HDL, microalbuminúria, proteína C reativa e índice de massa ventricular esquerda

2. Objetivo Secundário

- 2.1. Correlacionar os valores de ácido úrico ao índice de massa ventricular esquerda medido pela ecocardiografia, em 117 indivíduos com diagnóstico de hipertensão arterial primária.

2 INDIVÍDUOS, MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Características da amostra

Foi realizado um estudo transversal, que avaliou um grupo de cento e vinte e quatro pacientes com hipertensão arterial essencial, de ambos os gêneros, acompanhados no ambulatório de hipertensão arterial do Hospital Universitário de Brasília durante o período de maio de 2008 a maio de 2009.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UnB, segundo o protocolo CEP-FM 050/2007(Apêndice A)

Os indivíduos que participaram da pesquisa foram devidamente esclarecidos pelo médico pesquisador sobre o estudo e assinaram o Termo de Consentimento, após a leitura do mesmo (Apêndice B).

Foram incluídos no estudo pacientes consecutivamente atendidos no ambulatório, com idade superior a dezoito anos, e com diagnóstico de hipertensão arterial primária. Foram excluídos indivíduos diabéticos, com hipertensão arterial secundária e aqueles com creatinina superior a 1,5 mg/dL. Dentre os cento e quarenta e oito pacientes recrutados e que aceitaram participar do estudo, apenas cento e vinte e quatro retornaram para a coleta de exames, sendo que desses, sete foram excluídos por apresentar creatinina superior a 1,5 mg/dL. Permaneceram no estudo 117 indivíduos (quarenta e um do sexo masculino e setenta e seis do sexo feminino). Devido a dificuldade de acesso ao exame de ecocardiografia, este foi realizado em apenas sessenta e dois pacientes.

2.2 Protocolo experimental

2.2.1 Anamnese e exame físico

Todos os indivíduos selecionados foram submetidos à entrevista pelo médico pesquisador, conforme ficha de avaliação elaborada, onde foram inquiridos sobre dados de identificação, tempo de diagnóstico da hipertensão, medicações utilizadas, hábitos e presença de co-morbidades. Após a entrevista foram submetidos a exame físico, no qual

foi realizada a aferição da pressão arterial (mmHg), do peso (Kg), da altura (m) e da circunferência abdominal (cm). (Apêndice C).

A entrevista e o exame físico foram realizados por um único avaliador (médico pesquisador). A aferição da pressão arterial foi realizada com o paciente sentado, utilizando manômetro de mercúrio da marca Protec, segundo as normas das Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2006). O peso corporal dos indivíduos foi verificado em balança automatizada da marca Filizola, previamente calibrada.

A altura foi determinada em metros (m), com o paciente em posição ortostática, utilizando-se estadiômetro acoplado à mesma balança referida anteriormente.

A circunferência abdominal foi medida em centímetros (cm), ao nível da cicatriz umbilical, ao final da expiração.

Por meio dos dados aferidos, foram determinados o índice de massa corporal (IMC) e a superfície corporal (SC).

O IMC foi calculado pela fórmula: $IMC (Kg/m^2) = \text{peso em Kg} / (\text{altura em m})^2$. A SC foi determinada pela fórmula de DuBois (DuBois e DuBois, 1916): $SC (m^2) = 0,007184 \times (\text{altura em cm})^{0,725} \times (\text{peso em Kg})^{0,425}$.

2.2.2 Avaliação laboratorial

A análise bioquímica do sangue coletado após jejum de 12 horas foi processada por meio automatizado, no aparelho Architect c 800. Foram colhidos 20 mL de sangue, armazenados em dois frascos sem anticoagulante e processados no mesmo dia da coleta. A glicose foi determinada pela reação da oxidase e o ácido úrico pelo método da urease colorimétrico. A creatinina foi determinada pelo método de Jaffé modificado. O colesterol total e os triglicérides foram medidos pela esterase/oxidase, o HDL colesterol pelo método da inibição seletiva e o LDL colesterol foi calculado pela fórmula de Friedewald (Friedewald, Levy e Fredrickson, 1972).

A dosagem plasmática da Cistatina C foi realizada pelo nefelômetro BN II, fabricado pela Dade Behring, com reagente do tipo N látex Cystatin C.

A proteína C reativa foi medida por quimioluminescência.

Na urina coletada no período de 24 horas, foi determinado o volume urinário e após homogeneização foi colhida uma alíquota para análise da concentração da albumina urinária a partir da reação antígeno/anticorpo pelo método de ponto final a

340 nm, processado no aparelho Architec 8000 da PMH. A creatinina urinária foi determinada pelo método de Jaffé.

Foi calculado o Índice de Castelli II pela razão entre o LDL-colesterol e o HDL-colesterol. Outro índice aterogênico determinado foi o logaritmo da razão entre triglicérides e HDL-colesterol (Castelli, Abbott e Mcnamara, 1983).

2.2.3 Medidas do ritmo de filtração glomerular

A depuração de creatinina foi determinada por meio da quantificação da creatinina plasmática e urinária, em função do volume urinário por minuto segundo fórmula amplamente conhecida da literatura e os seus resultados foram corrigidos para a superfície corporal, sendo expressa em $\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times (1,73 \text{ m}^2)^{-1}$.

A fórmula de Cockcroft-Gault (Cockcroft e Gault, 1976) para estimar a depuração da creatinina utiliza os seguintes índices: creatinina sérica (mg/dL), peso em quilogramas (Kg), idade em anos e sexo: $\text{CG} = (140 - \text{idade}) \times \text{peso} \times (0,85 \text{ se mulher}) / (72 \times \text{creatinina sérica})$. Foi realizado o ajuste para a superfície corporal, sendo expressa em $\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times (1,73 \text{ m}^2)^{-1}$.

Foi utilizada a versão simplificada da equação do MDRD (Levey *et al.*, 2000): $\text{MDRD} = 186 \times (\text{creatinina sérica})^{-1,154} \times (\text{idade em anos})^{-0,203} \times 0,442 \text{ (se mulher)} \times 1,212 \text{ (se raça negra)}$. Considerando a grande miscigenação da população brasileira, optou-se por não usar o fator de correção para a raça, conforme sugerido por Bastos e Bastos (2005).

Como estimativa da taxa de filtração glomerular baseado na cistatina, foi utilizada a equação proposta por Rule (2006), onde: $\text{TFG} = 66,8 \times \text{cistatina C} (\text{mg/L})^{-1,30}$.

Foi utilizada, ainda, para estimar a TFG uma equação que combina a medida da creatinina e da cistatina C (Stevens *et al.*, 2008): $\text{RFG} = 177,6 \times \text{Creatinina}^{-0,65} \times \text{Cistatina C}^{-0,57} \times \text{idade}^{-0,20} \times (0,82 \text{ se mulher}) \times (1,11 \text{ se negro})$.

2.2.4 Ecocardiograma

O estudo ecocardiográfico foi realizado no serviço de ecocardiografia do Hospital Universitário de Brasília. As imagens ecocardiográficas foram obtidas seguindo as orientações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (SANH *et al.*, 1978). Os ecocardiogramas foram realizados por um único examinador e de maneira

não-cega. Todos os exames foram realizados em um único equipamento da marca Advanced Technology Laboratory (ATL) modelo HDI 3500 (USA). O transdutor utilizado era de multifrequência que variava de 2-4 MHz, com imagem harmônica quando necessário. Foram mensuradas as seguintes variáveis estruturais (mm): diâmetro da raiz da aorta (Ao), átrio esquerdo (AE), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE), diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE), espessura diastólica do septo (EDS) e espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo (EDPPVE). As variáveis estruturais foram corrigidas para superfície corporal e expressas em mm/m^2 .

A partir desses dados foram estimadas as seguintes relações e funções ventriculares: relação átrio esquerdo/aorta (AE/Ao); fração de ejeção, estimada pelo método de Teichholz (FE%); massa ventricular esquerda em gramas (MVE); índice de massa ventricular esquerda (IMVE), expressos em g/m^2 ; porcentagem de encurtamento circunferencial, em % (PEC); relação septo/PPVE (S/PPVE); volume diastólico final (VDF), em ml; volume sistólico (VS), em mL; relação volume/massa, em mL/g e volume sistólico final (VSF), em mL. Todos os volumes foram corrigidos para a superfície corporal e expressos em mL/m^2 .

2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

2.3.1 Análise comparativa entre as diversas formas de estimativa do ritmo de filtração glomerular

Como não foi realizado nenhum método considerado padrão-ouro para a medida da taxa de filtração glomerular, optou-se por realizar uma análise comparativa entre a medida da depuração de creatinina endógena e as equações utilizadas para estimar a taxa de filtração glomerular.

Na avaliação da confiabilidade entre os diversos métodos de estimativa da taxa de filtração glomerular utilizaram-se os seguintes índices: coeficiente de variação, diferença média, teste t emparelhado, coeficiente de correlação intraclassa (ICC) e gráfico de *Bland-Altman* (Kutner *et al.*, 2005; Szklo e Nieto, 2000).

2.3.1.1 Coeficiente de Variação

É o desvio-padrão expresso com uma porcentagem da média de dois conjuntos de observações emparelhadas. É calculado para cada par de observações e então uma média de todos os pares é obtida.

Seja V_i a variância de cada par da medida dado por:

$$V_i = \sum_{j=1}^2 (X_{ij} - \bar{X}_i)^2, \text{ na qual } i \text{ é um par de medidas repetidas } j \text{ sobre cada}$$

observação. X_{i1} e X_{i2} são os valores dessas duas medidas, e \bar{X}_i a sua média.

O desvio-padrão (DP) para cada par de observações é a raiz quadrada de V_i , assim para cada par o CV é dado por:

$$CV_i = \frac{DP_i}{\bar{X}_i} \times 100$$

O Coeficiente de Variação geral é a média dos CV_i de cada par de observações.

2.3.1.2 Diferença Média

É uma medida do grau das diferenças sistemáticas entre os dois conjuntos de leituras. Considerando-se os n pares de observações: $(x_1, y_1), (x_2, y_2) \dots (x_n, y_n)$:

$$\bar{d} = \frac{1}{n} * \sum_{i=1}^n (x_i - y_i) = \bar{x} - \bar{y}$$

Cabe adiantar apenas que, como esses métodos consideram o desvio padrão das diferenças e o erro padrão da diferença média, será possível, a partir delas, melhor julgar a existência de concordância entre as observações e a presença de vieses de mensuração.

No contexto da comparação de dois métodos não é razoável concluir que eles concordam se as suas médias não são significativamente diferentes (ou estatisticamente iguais). Essa abordagem não informa sobre a acuidade ou precisão dos métodos em questão.

O teste t pareado ou teste de comparação de médias de observações emparelhadas é usado para se avaliar a significância estatística da diferença média.

A estatística do teste tem distribuição t de *Student* com $(n-1)$ graus de liberdade e é dada pela razão da diferença média pelo seu erro padrão ($SE(\bar{d})$):

$$t = \frac{\bar{d}}{SE(\bar{d})}, \text{ onde } SE(\bar{d}) = \frac{s_d}{\sqrt{n}} = \frac{1}{n-1} * \frac{\sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2}{\sqrt{n}} \text{ e onde } s_d \text{ é o desvio}$$

padrão das diferenças.

Esse indicador, por ser uma função da diferença média, também tem os resultados muito influenciados por valores extremos e deve ser interpretado com cautela. Uma análise dos dados (por meio do diagrama de dispersão, por exemplo) é interessante no sentido estudar a presença de *outliers*.

No contexto de reprodutibilidade, ao se rejeitar a hipótese nula, $H_0: \bar{d}=0$, conclui-se que existem diferenças sistemáticas entre as observações, sejam essas provenientes de dois métodos diferentes ou de um mesmo método avaliado em dois momentos.

Comparando-se dois métodos de avaliação, cabe destacar que a concordância indicada pela aceitação da hipótese nula é a de que as mensurações concordam em média.

2.3.1.3 Coeficiente de Correlação Intraclasse (ICC)

O Coeficiente de correlação intraclasse combina os erros sistemáticos e aleatórios e, por isso, é preferível ao coeficiente de correlação linear de *Pearson*. Embora não mais haja o problema do confundimento entre associação linear e concordância, o principal problema relacionado aos coeficientes de correlação está presente: dependência da amplitude da mensuração. Isto é, quanto mais heterogêneo for o conjunto de indivíduos estudados (maior variabilidade intra-indivíduos), maior será o valor do ICC.

Esse indicador é uma medida de concordância corrigida pela concordância devida ao acaso e varia entre -1 (menos um) e $+1$ (mais um), onde o valor máximo indica repetibilidade perfeita entre as mensurações e equivalente a estatística Kappa para variáveis contínuas (Tabela 3.1).

O Coeficiente de Correlação Intraclasse é, tipicamente, a razão da variância de interesse pela soma dessa com o erro de mensuração.

Tabela 2.1: Interpretação de *Kappa* de acordo com *Landis e Koch*.

<i>Kappa</i>	Concordância
$\leq 0,00$	Pobre
0,01 -- 0,19	Fraca
0,20 -- 0,39	Regular
0,40 -- 0,59	Moderada
0,60 -- 0,79	Substancial
0,80 -- 0,99	Quase Perfeita
1,00	Perfeita

Fonte: MOYSES, I.; NIETO, F. J. *Epidemiology Beyond the Basis*. 2000; 377.

2.3.1.4 Gráfico de *Bland-Altman*

O gráfico de *Bland-Altman* é uma forma simples de avaliar a concordância entre mensurações, sejam elas obtidas de métodos diferentes ou de um mesmo em momentos diferentes (Kutner *et al.*, 2005; Szklo e Nieto, 2000). Nele estão expressas as diferenças e as médias das mensurações, por exemplo,

$$x_1 - x_2 \quad e \quad \frac{x_1 + x_2}{2}$$

para um certo par (x_1, x_2) . É um método que não depende do tamanho amostral e permite separar o erro sistemático do aleatório.

A partir desse método é possível:

- Avaliar a magnitude e a amplitude de variação das diferenças;
- Visibilizar a distribuição das diferenças em torno do zero (0), que indica concordância perfeita entre as mensurações;
- Identificar valores extremos;
- verificar se existe alguma tendência entre a variabilidade e a amplitude. Ou seja, algum comportamento bem definido entre a diferença e as médias das leituras.

Para a construção do gráfico, são necessários:

- estimativa pontual da diferença média entre as mensurações (\bar{d});
- desvio padrão das diferenças (S_d);

- erro padrão da diferença média e intervalo de confiança para a diferença média ($SE(\bar{d})$);
- limites de 95% de concordância;

A estimativa pontual (também chamada viés) e o erro padrão da diferença média e o desvio padrão das diferenças foram demonstrados nos itens Diferença Média e Teste t Pareado. Com base nessas estatísticas é possível construir o intervalo de confiança de $100\%*(1-\alpha)$ para a diferença média:

$$\left[\bar{d} - t_{(1-\alpha)}(n-1) * SE(\bar{d}), \bar{d} + t_{(1-\alpha)}(n-1) * SE(\bar{d}) \right]$$

e os limites de $100\%*(1-\alpha)$ de concordância do gráfico de *Bland-Altman*:

$$\left[\bar{d} - t_{(1-\alpha)}(n-1) * S_d, \bar{d} + t_{(1-\alpha)}(n-1) * S_d \right]$$

O ponto zero (0) é, então, a situação ideal na avaliação da reprodutibilidade de testes. Quanto mais próxima estiver a diferença média dele e menor for o desvio padrão das diferenças, menor é a diferença sistemática e melhor é a concordância entre as mensurações. Se ele não pertencer ao intervalo de confiança da diferença média, pode-se concluir que existe viés entre as mensurações.

A ausência de concordância pode ser constatada pela presença de pontos próximos ou além dos limites de concordância. Espera-se que grande parte das diferenças esteja contida na região delimitada por tais limites. Supondo-se que as diferenças seguem distribuição normal, e isso pode ser verificado com o auxílio do histograma das diferenças, espera-se que 95% das diferenças estejam no intervalo:

$$\left[\bar{d} - 1,96 * S_d, \bar{d} + 1,96 * S_d \right]$$

2.3.2 Correlação entre a cistatina C e a creatinina com fatores de risco cardiovascular

Uma análise de regressão múltipla para IMVE, microalbuminúria, PCR, logTG/HDLc e LDLc/HDLc foi empregada com as variáveis independentes creatinina, cistatina c, sexo, idade e ácido úrico. Nas variáveis que não apresentavam distribuição gaussiana uma transformação logarítmica foi utilizada.

2.3.3 Correlação entre o IMVE e o ácido úrico

Os valores de IMVE foram divididos em quartis. Foi realizada a comparação dos valores de ácido úrico entre os indivíduos com valores menores e iguais a mediana observada para o IMVE (125,5 g/m²). Foi calculada a razão de chance e utilizado o teste bicaudal.

Na análise estatística e na construção dos modelos das figuras empregaram-se os programas SAS (versão 9.2) e Prisma 4 para Windows® (Graphpad Software, Inc., USA, 2005).

Foram considerados estatisticamente significantes valores de “p” menores que 0,05 e marginalmente significantes valores entre 0,05 e 0,10.

3 RESULTADOS

Cento e dezessete pacientes foram incluídos na análise bioquímica e, destes, sessenta e dois foram submetidos ao exame de ecocardiografia. Quarenta e um pacientes (35,04%) eram do sexo masculino e setenta e seis (64,96%) do sexo feminino.

A mediana da idade foi de 53 anos. Setenta e oito pacientes (66,7%) apresentavam, no momento do exame, pressão arterial igual ou superior a 140 x 90 mmHg, demonstrando controle pressórico inadequado, apesar do acompanhamento médico e uso de medicações anti-hipertensivas.

As variáveis do exame clínico e dados laboratoriais são apresentados na Tabela 4.1. Na tabela 4.2 estão demonstrados os dados obtidos com o exame ecocardiográfico. Os valores são apresentados como mediana e variação interquartil.

Tabela 3.1 – Características clínicas da população estudada.

Índices	Indivíduos (n=117)
Idade (anos)	53 (45 - 60)
Gênero (M / F)	41 / 76
IMC (Kg/m ²)	27,97 (25,17 - 32,89)
Circunferência abdominal (cm)	97,00 (88,50 - 102,00)
PAS (mmHg)	140 (130 - 150)
PAD (mmHg)	90 (80 - 97)
Cistatina C (mg/L)	0,89 (0,75 - 1,16)
Rule (mL x min ⁻¹ x 1,73 m ⁻²)	82,77 (56,25 - 97,55)
Creatinina (mg/dL)	0,80 (0,70 - 1,00)
MDRD (mL x min ⁻¹ x 1,73 m ⁻²)	85,79 (70,58 - 103,30)
Cockroft-Gault (mL x min ⁻¹ x 1,73 m ⁻²)	91,10 (75,76 - 109,90)
Depuração de Creatinina (mL x min ⁻¹ x 1,73 m ⁻²)	98,17 (76,20 - 125,80)
CT (mg/dL)	207 (183 - 230)
TG (mg/dL)	168,00 (127,50 - 229,50)
HDLc (mg/dL)	42 (36 - 47)
LDLc (mg/dL)	125,50 (108,00 - 149,20)
Glicemia (mg/dL)	104 (98 - 109)
Microalbuminúria (mg/24h)	7,00 (3,58 - 23,00)
Ácido úrico (mg/dL)	5,20 (4,10 - 6,10)
PCR (mg/dL)	0,31 (0,22 - 0,67)
CT/HDL	4,97 (4,21 - 5,80)
TG/HDL	4,08 (3,00 - 6,12)
LDL/HDL	3,04 (2,44 - 3,60)

Nota: Os dados estão representados como mediana (variação inter-quartil). M = masculino. F = feminino; IMC = índice de massa corporal; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica. CT = colesterol total. TG = triglicérides. HDLc = colesterol de alta densidade. LDLc = colesterol de baixa densidade. PCR = proteína C reativa.

Tabela 3.2 – Variáveis ecocardiográficas da população estudada.

Variáveis	Indivíduos (n=62)
IMVE (g/m ²)	122,50 (105,70 - 157,80)
Relação volume / massa (mL/g)	0,48 (0,40 - 0,55)
Aorta (diâmetro da raiz) (mm/m ²)	18,94 (16,84 - 20,58)
Átrio esquerdo (mm/m ²)	18,38 (17,12 - 19,58)
Diâmetro diastólico final do VE (mm/m ²)	27,59 (25,49 - 29,41)
Diâmetro sistólico final do VE (mm/m ²)	16,57 (15,38 - 18,43)
Espessura diastólica do septo (mm/m ²)	6,30 (5,52 - 7,08)
Espessura diastólica da PPVE (mm/m ²)	6,07 (5,32 - 6,83)
Relação Átrio esquerdo/aorta	1,00 (0,84 - 1,13)
Fração de ejeção (Teicholz) (%)	68,60 (64,66 - 73,98)
Porcentagem de encurtamento circunferencial (%)	38,23 (35,49 - 42,68)
Relação septo/PPVE	1,00 (1,00 - 1,10)
Volume diastólico final (mL/m ²)	59,24 (52,00 - 70,57)
Volume sistólico (mL/m ²)	40,58 (33,92 - 50,18)
Volume sistólico final (mL/m ²)	18,28 (14,88 - 42,06)

Nota: Os dados estão representados como mediana (variação inter-quartil). IMVE = índice de massa ventricular esquerda.

3.1 Análise comparativa entre os diversos métodos de avaliação da taxa de filtração glomerular

Na análise comparativa entre as diversas equações para estimativa da taxa de filtração glomerular e a medida da depuração de creatinina (DCr), houve uma concordância regular, e estatisticamente diferente de zero, para a equação de Cockcroft-Gault (CG), *Modification of Diet in Renal Diseases* simplificada (MDRD) e para a equação baseada na creatinina e cistatina C (Cr+Cist). Entretanto, a fórmula de Rule apresentou uma concordância fraca e estatisticamente igual a zero quando comparada com a DCr (Tabela 4.3).

Tabela 3.3 – Análise comparativa entre as diversas formas utilizadas para estimar a taxa de filtração glomerular de hipertensos essenciais.

Comparações	Diferença Média	Teste t Pareado	Coefficiente de Variação	ICC (IC 95 %)
DCr x CG	5,77	0,0343	14,65	0,40 (0,24 – 0,54)
Cr+Cist x CG	-11,11	<0,0001	13,51	0,70 (0,59 – 0,78)
MDRD x CG	-6,87	<0,0001	10,02	0,84 (0,77 – 0,88)
DCr x Cr+Cist	18,61	<0,0001	19,55	0,34 (0,16 – 0,49)
Cr+Cist x MDRD	-3,78	0,0154	10,78	0,77 (0,68 – 0,84)
DCr x MDRD	-12,62	<0,0001	17,29	0,42 (0,26 – 0,56)
Rule x CG	-19,55	<0,0001	28,72	0,11 (-0,07 – 0,29)
Rule x DCr	-27,09	<0,0001	32,75	0,11 (-0,08 – 0,29)
Rule x Cr+Cist	-7,84	<0,0001	16,31	0,67 (0,55 – 0,76)
Rule x MDRD	-12,98	0,0003	25,90	0,17 (-0,01 – 0,35)

DCr = depuração de creatinina endógena. CG = equação de Cockcroft-Gault Cr+Cist = fórmula combinada. MDRD= equação do estudo “*Modification of diet on renal diseases*” simplificada.

Na comparação entre as diversas equações, observou-se que a concordância entre o MDRD e CG é quase perfeita (ICC = 0,84). A concordância das equações MDRD, CG e Rule com a fórmula combinada (Cr+Cist) foi substancial e estatisticamente diferente de zero (ICC = 0,77; 0,70 e 0,67, respectivamente). A concordância da equação de Rule com as equações baseadas na creatinina (MDRD e CG) foi fraca estatisticamente igual a zero (Tabela 4.3).

Portanto, a fórmula MDRD apresentou uma leve superioridade sobre a equação de CG na concordância com a DCr e com a fórmula combinada (Cr+Cist). A pior concordância foi apresentada pela fórmula de Rule (Tabela 4.3).

3.2 Análise gráfica pelo método de Bland-Altman

A DCr superestima todos os demais métodos de estimativa da função renal utilizados neste estudo. Houve uma diferença sistemática (viés) estatisticamente significativa entre a medida da TFG pela DCr e pelos demais métodos, representadas pelo afastamento do zero da linha horizontal (Figuras 4.1 a 4.4).

Não houve correlação entre a medida da DCr e a equação de Cockcroft-Gault e os pontos tendem a apresentar discrepâncias de até 100 (Figura 4.1).

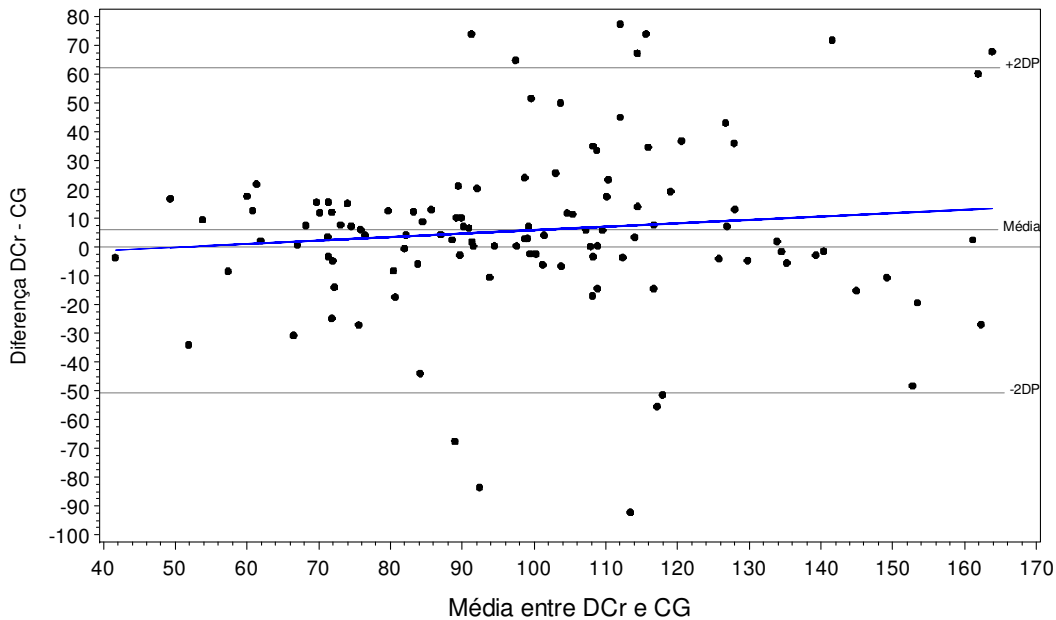


Figura 3.1 – *Bland-Altman* entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a Depuração de Creatinina ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e a equação de Cockcroft-Gault ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial.

Houve correlação entre a DCr e a equação MDRD, observando-se uma tendência de valores acima da média para valores baixos da DCr e MDRD e tendência de valores abaixo da média para valores altos da DCr e MDRD (Figura 4.2).

Não foi observada a presença de correlação entre a DCr e a equação de Rule (Figura 4.3).

Na comparação entre a DCr e a fórmula combinada (Cr+Cist) observa-se tendência de valores abaixo da média para valores baixos de DCr e Cr+Cist e valores acima da média para valores altos da DCr e Cr+Cist (Figura 4.4).

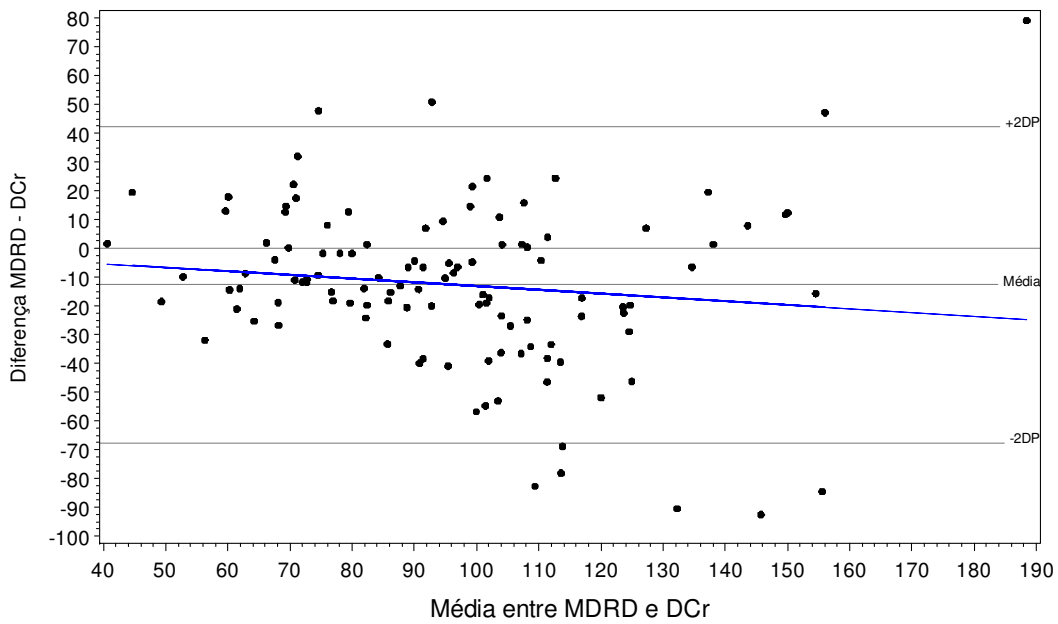


Figura 3.2 – *Bland-Altman* entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a equação MDRD ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e a DCr ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial.

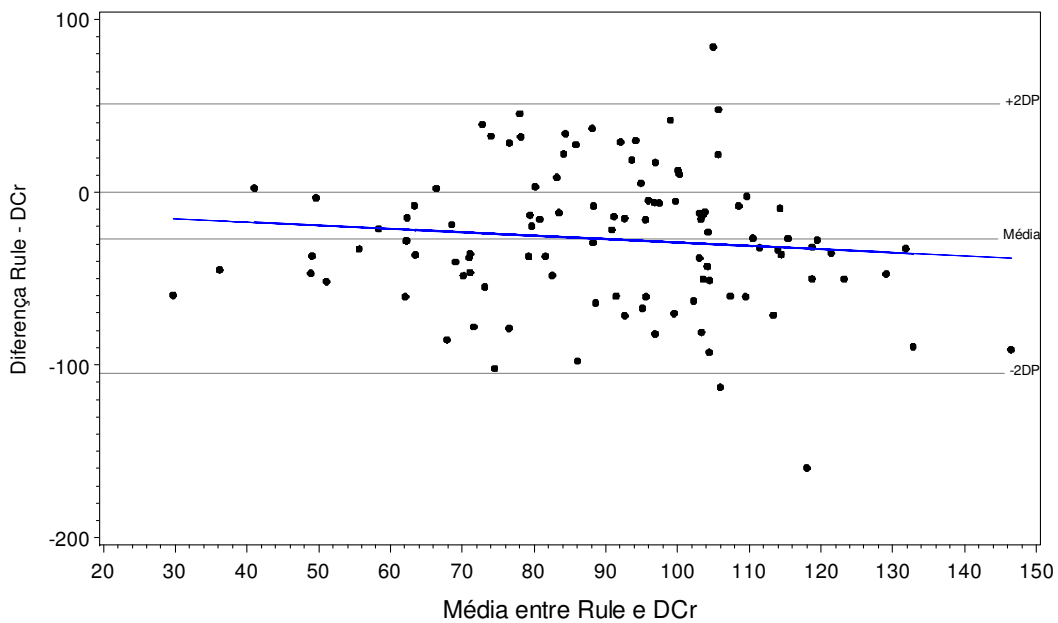


Figura 3.3 – *Bland-Altman* entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a equação de Rule ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e a DCr ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial.

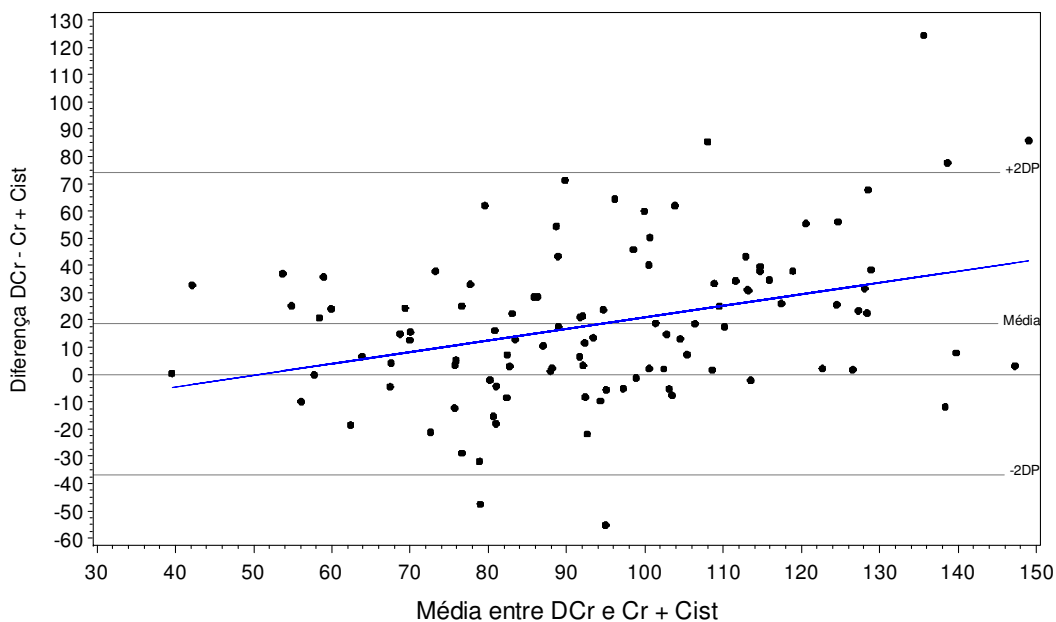


Figura 3.4 – *Bland-Altman* entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a DCr ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e a fórmula combinada ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial.

A equação de Rule subestima todas as demais estimativas da TFG estudadas nesta pesquisa (Figuras 4.3, 4.5, 4.6 e 4.7).

A única correlação observada com a equação de Rule foi com a fórmula combinada (Cr+Cist), apresentando tendência de valores abaixo da média para valores baixos de Rule e Cr+Cist e tendência de valores acima da média para valores altos de Rule e Cr+Cist (Figura 4.7).

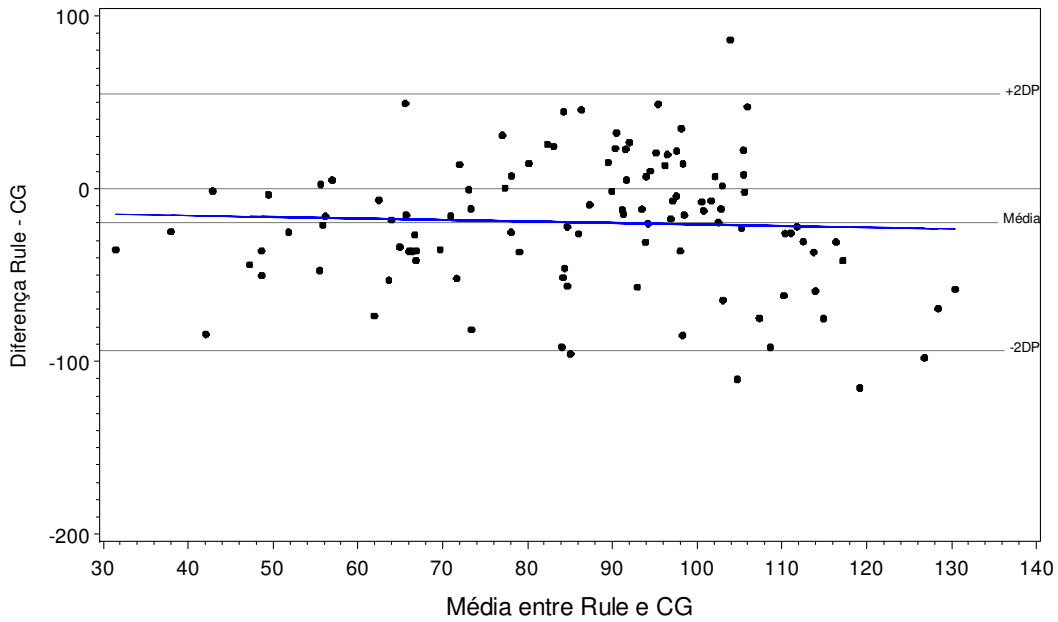


Figura 3.5 – *Bland-Altman* entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a equação de Rule ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e Cockcroft-Gault ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial.

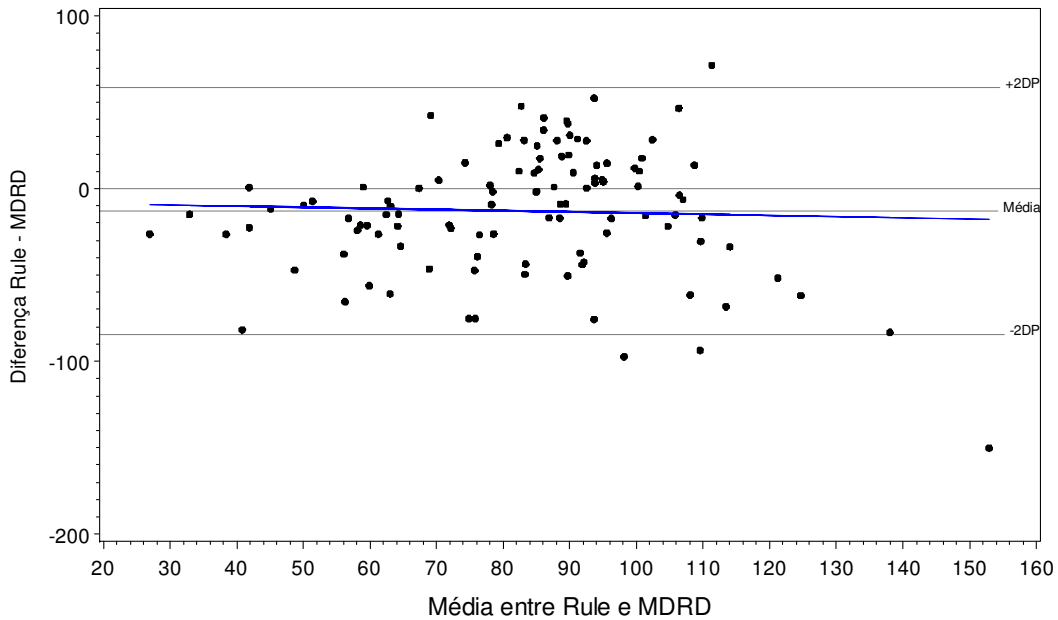


Figura 3.6 – *Bland-Altman* entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a equação de Rule ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e MDRD ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial.

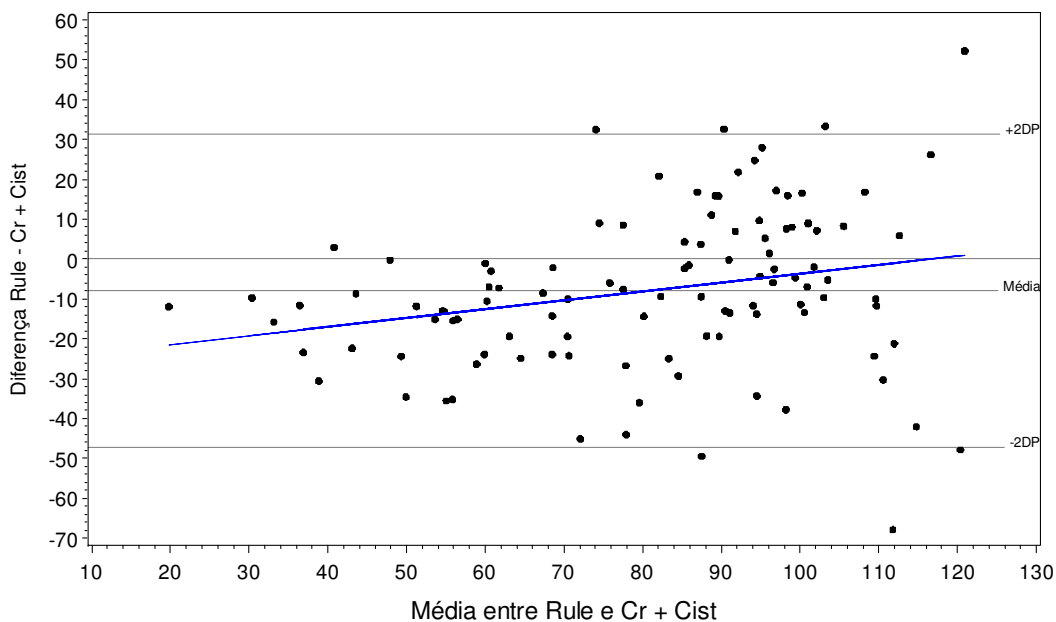


Figura 3.7 – *Bland-Altman* entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a equação de Rule ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e a fórmula combinada ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial.

Foi também observado que a estimativa da TFG por meio da fórmula que combina a cistatina com a creatinina subestima as equações baseadas somente na creatinina (Figuras 4.8 e 4.9).

De todas as comparações realizadas a menor diferença observada foi entre a fórmula combinada e a equação MDRD, com uma diferença média de 3,78. Houve poucos pontos fora dos limites de concordância, com discrepâncias de até 50. Observa-se a existência de correlação entre as duas medidas, com tendência de valores acima da média para valores baixos de Cr+Cist e MDRD e valores abaixo da média para valores altos de Cr+Cist e MDRD (Figura 4.8).

Na comparação entre a fórmula combinada e a equação de Cockcroft-Gault a diferença média foi de 11,11, com discrepância entre as duas medidas de até 80. Nota-se uma tendência de valores acima da média para valores baixos de Cr+Cist e CG e uma tendência de valores abaixo da média para valores altos de Cr+Cist e CG (Figura 4.9).

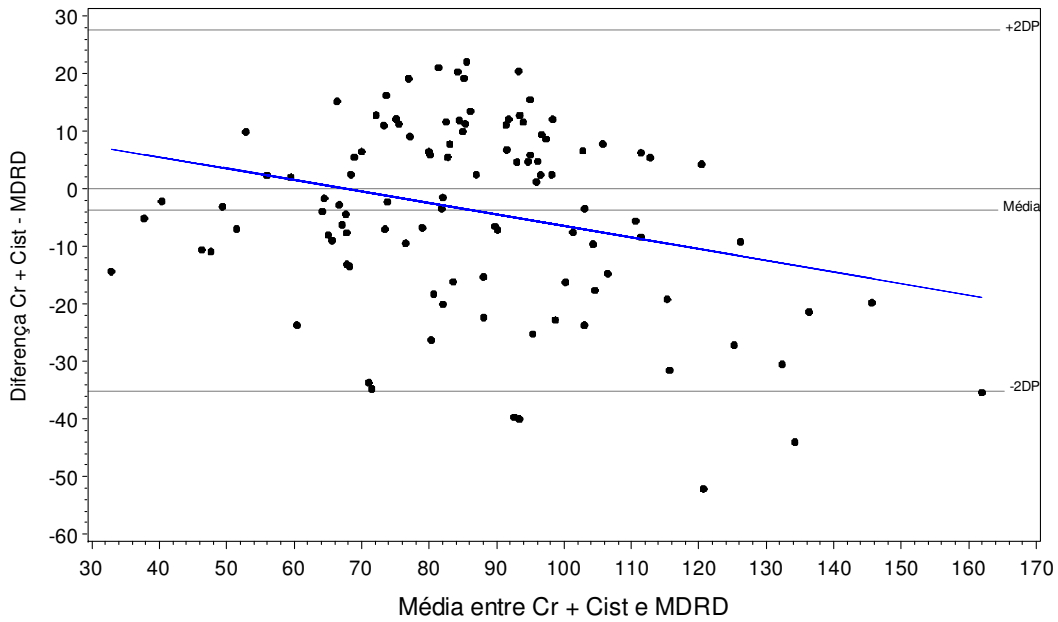


Figura 3.8 – *Bland-Altman* entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a fórmula combinada ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e a equação MDRD ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial

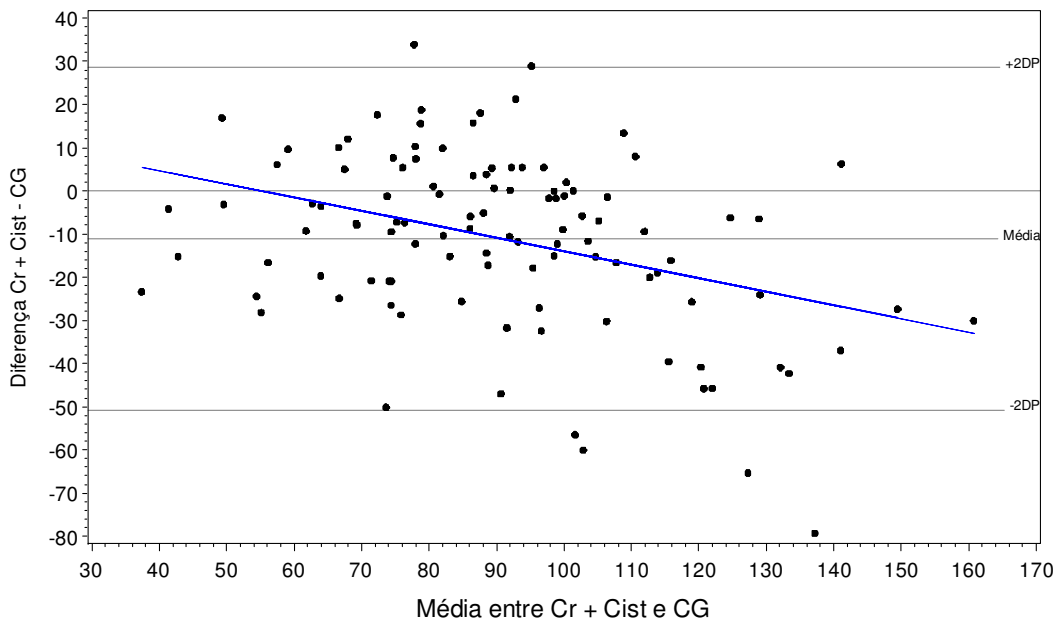


Figura 3.9 – *Bland-Altman* entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a fórmula combinada ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e a equação de Cockcroft-Gault ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial.

Comparando-se as duas equações baseadas na creatinina, MDRD e CG, também houve uma diferença sistemática estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). A diferença média foi de 6,87. Houve poucos pontos fora do limite de concordância, com discrepância de até 80 (Figura 4.10).

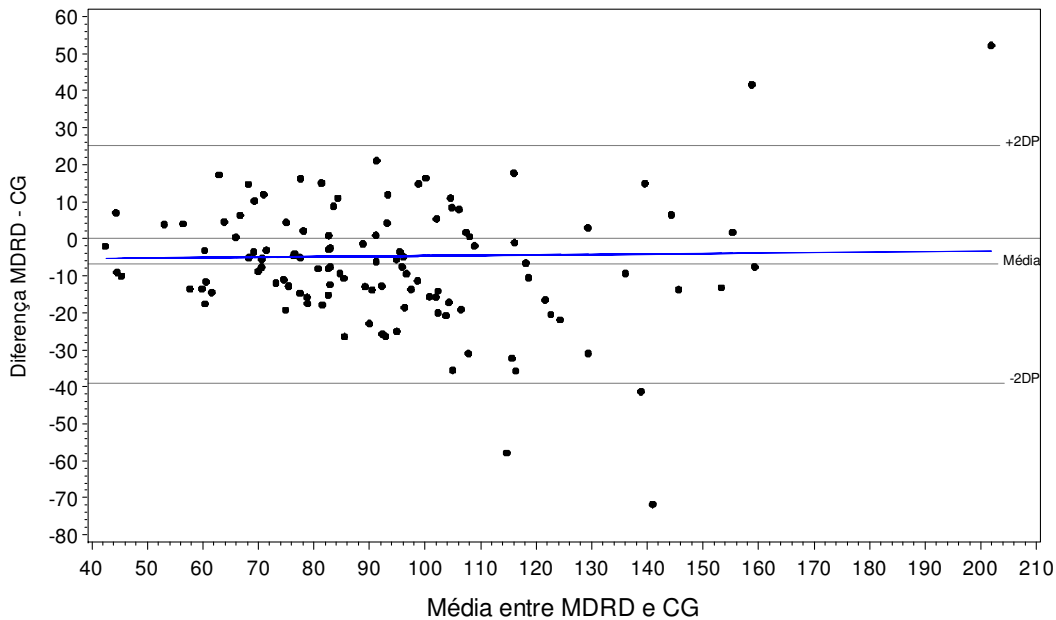


Figura 3.10 – *Bland-Altman* entre os valores da taxa de filtração glomerular obtidos com a equação MDRD ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) e de Cockcroft-Gault ($\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) em $n = 117$ pacientes com hipertensão arterial essencial.

3.3 Correlação entre creatinina e cistatina C com fatores de risco cardiovascular

Foi utilizado um modelo de análise de regressão múltipla, que objetivou verificar se a creatinina, a cistatina C e o ácido úrico explicam as seguintes variáveis: microalbuminúria, PCR, LDL/HDL, log TG/HDL e o índice de massa ventricular esquerda (IMVE). Nas variáveis que não apresentavam distribuição gaussiana realizou-se uma transformação logarítmica.

Os resultados são apresentados por meio do coeficiente de correlação de *Pearson* bruto e corrigidos para sexo, idade, e, em alguns casos, ácido úrico. Para efeito de análise considerou-se nível de significância de 5 % (Tabelas 4.4 e 4.5).

Tabela 3.4 – Correlação entre cistatina C e creatinina com o índice de massa ventricular esquerda (IMVE), microalbuminúria (Malb) e proteína C reativa (PCR), em hipertensos essenciais.

Variáveis	Coefficiente de Correlação de Pearson bruto	p-valor	Coefficiente de Correlação de Pearson Parcial*	p-valor
IMVE				
Cistatina	-0,07	0,62	-0,11	0,42
Creatinina	0,19	0,16	0,03	0,80
logMalb				
Cistatina	0,22	0,02	0,21	0,03
Creatinina	0,05	0,63	0,04	0,65
logPCR				
Cistatina	0,03	0,78	0,004	0,97
Creatinina	0,01	0,93	0,02	0,83

* Ajustado por sexo e idade. IMVE = índice de massa ventricular esquerda, em mm/m². logMalb = logaritmo da microalbuminúria, em mg/dL. LogPCR = logaritmo da proteína C reativa, em mg/dL.

Tabela 3.5 – Correlação entre cistatina C e creatinina com o log TG/HDL e LDL/HDL, em hipertensos essenciais.

Variáveis	Coefficiente de Correlação de Pearson bruto	p-valor	Coefficiente de Correlação de Pearson Parcial*	p-valor
log TG/HDL				
Cistatina	0,18	0,07	0,18	0,07
Creatinina	0,14	0,15	0,07	0,47
log LDL/HDL				
Cistatina	-0,02	0,85	-0,03	0,74
Creatinina	0,08	0,43	0,04	0,70

* Ajustado por sexo, idade e ácido úrico. TG = triglicerídeos. HDL = colesterol de alta densidade. LDL = colesterol de baixa densidade.

O índice de massa ventricular esquerda (IMVE) não mostrou correlação com a cistatina ($p = 0,6169$) e creatinina ($p = 0,1632$), mesmo quando ajustado para sexo e idade ($p = 0,4242$ e $p = 0,8004$; respectivamente).

A microalbuminúria apresentou correlação positiva com a cistatina ($r = 0,21$ e $p = 0,03$), mas não apresentou correlação com a creatinina ($r = 0,04$ e $p = 0,65$), conforme demonstrado na figura 4.11.

O PCR não mostrou correlação com a cistatina ($r = 0,004$, $p = 0,97$), com a creatinina ($r = 0,02$, $p = 0,83$) ou com o ácido úrico ($r = 0,066$, $p = 0,50$)

Quanto aos índices lipêmicos, log TG/HDL e LDL/HDL, observamos que o LDL/HDL não se correlacionou com a cistatina C ($r = -0,03$ e $p = 0,74$) nem com a creatinina ($r = 0,038$ e $p = 0,699$). Entretanto, o log TG/HDL, apresentou associação marginalmente positiva com a cistatina C ($r = 0,177$ e $p = 0,069$), mas não com a creatinina ($r = 0,07$ e $p = 0,47$) (Figura 4.12)

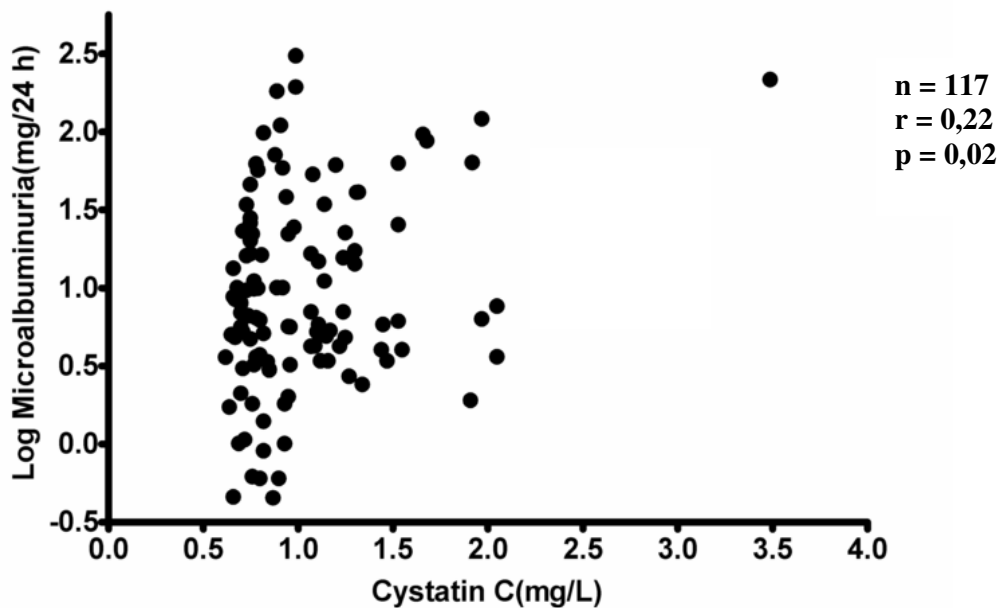


Figura 3.11 – Correlação entre a microalbuminúria e a cistatina.

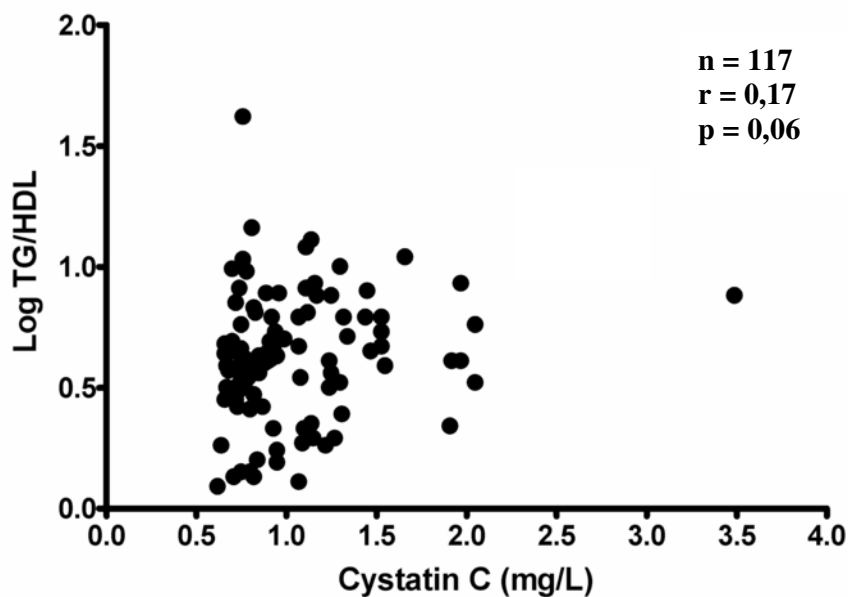


Figura 3.12 – Correlação entre o log TG/HDL e a cistatina.

3.4 Correlação entre o IMVE e o ácido úrico

Estratificando os indivíduos que apresentaram IMVE com valores menores e iguais a sua mediana observada ($125,5 \text{ g/m}^2$), ou seja, valores englobando o primeiro e segundo quartil de sua distribuição e comparando com os indivíduos que tiveram IMVE maior do que $125,5 \text{ g/m}^2$, ou seja, com valores dentro do terceiro e quarto quartil e comparando-se a concentração de ácido úrico plasmático desses indivíduos observou-se que os indivíduos que apresentaram IMVE maior do que $125,5 \text{ g/m}^2$ apresentaram valores de ácido úrico estatisticamente superiores ($p=0,007$, teste t bicaudal), conforme visualizado na Figura 4.13.

A razão de chance entre o IMVE e o ácido úrico também mostrou ser estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 4.6).

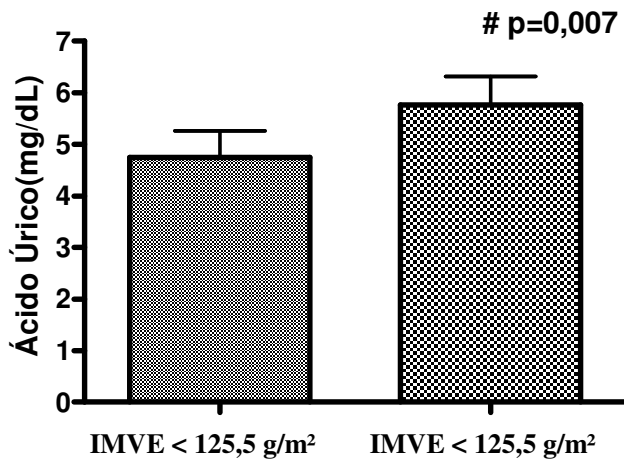


Figura 3.13 - Valores do ácido úrico sérico em indivíduos hipertensos (n=63) com IMVE (g/m^2) maior ou menor do que 125,53(mediana). # teste t bicaudal. Os valores estão representados como média e 95% IC

DISCUSSÃO

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença de alta prevalência mundial, afetando aproximadamente um bilhão de indivíduos no mundo (Chobanian *et al.*, 2003). Acredita-se que a identificação e tratamento dos fatores de risco cardiovascular associados, aliada a abordagem precoce das lesões em órgãos-alvo afetem diretamente o prognóstico do paciente hipertenso (Chobanian *et al.*, 2003). O acometimento renal pode ser detectado por meio da diminuição na taxa de filtração glomerular ou do aumento na excreção urinária de proteína.

Na prática clínica, a avaliação da função renal é realizada por meio da dosagem da creatinina, seja por sua medida sérica isolada, pela medida de sua depuração na urina de 24 h ou estimada por equações baseadas em sua medida sérica. A dosagem sérica da creatinina, devido à praticidade e baixo custo, ainda é o método mais utilizado, apesar de sua alteração ser tardia e de ser influenciada por fatores como idade, sexo, massa muscular e uso de medicamentos. A medida da depuração de creatinina endógena na urina de 24 horas (DCr), além da dificuldade inerente a coleta, tende a superestimar a taxa de filtração glomerular devido a secreção tubular de creatinina. Atualmente, tem sido recomendado em várias diretrizes (*National Kidney Foundation*, 2002; Kirsztajn, 2009) que a dosagem da creatinina seja utilizada em equações preditoras da taxa de filtração glomerular, como a equação do MDRD (Levey *et al.*, 1999; Levey *et al.*, 2000) e a fórmula de Cockcroft-Gault (Cockcroft e Gault, 1976).

Outra forma de avaliar o acometimento renal é a detecção de aumento na excreção urinária de albumina (microalbuminúria) na urina de 24 horas. Em pacientes diabéticos, a microalbuminúria é utilizada na rotina clínica para diagnóstico precoce de nefropatia, em hipertensos seu uso, apesar de recomendado ainda não foi absorvido na prática clínica (Keane e Eknayan, 1999). A microalbuminúria é considerada um marcador precoce de disfunção renal, preditora de proteinúria e mortalidade cardiovascular (Keane e Eknayan, 1999). Entretanto, também traz o inconveniente da coleta seriada de urina e sofre influência de vários fatores externos, como a dieta, posição corporal e descompensação de doenças agudas (Reuben *et al.*, 1982).

Estudos atuais mostram que a cistatina C é capaz de detectar danos renais leves a moderados (Fliser e Ritz, 2001; Hojs *et al.*, 2006; Ozer *et al.*, 2005; Watanabe *et al.*, 2003).

Pesquisas vêm sendo realizadas na tentativa de avaliar se a cistatina C também pode ser considerada um fator de risco cardiovascular independente da função renal (Djoussé, Kurth, e Gaziano, 2008; Shlipak *et al.*, 2005; Shlipak *et al.*, 2006a; Shlipak *et al.*, 2006b). Menon *et al.* (2007) correlacionaram os níveis de cistatina C, creatinina e TFG pela depuração de iotalamato em um subgrupo de pacientes do estudo MDRD com DRC estágios 3 e 4 aos seguintes desfechos: mortalidade por qualquer causa, mortalidade cardiovascular e falência renal e observaram um maior risco para mortalidade geral ou mortalidade cardiovascular associado a cistatina C do que à depuração de iotalamato. Estudos na população idosa também associaram a cistatina C ao risco aumentado de morte quando comparada a creatinina ou a taxa de filtração glomerular (Shlipak *et al.*, 2005; Shlipak *et al.*, 2006a; Shlipak *et al.*, 2006b). Em uma recente revisão, Madero e Sarnak (2009), avaliaram diversos estudos que relacionavam a cistatina C à mortalidade, doença cardiovascular e eventos adversos de natureza não cardiovascular. Concluíram que alterações leves na função renal demonstradas pela cistatina C são capazes de identificar os indivíduos de maior risco para eventos adversos.

Neste estudo avaliamos a medida da taxa de filtração glomerular baseada na cistatina C e a correlação de sua medida sérica com outros fatores de risco cardiovascular em um grupo de 117 hipertensos primários.

Os pacientes diabéticos foram excluídos do estudo devido à diferença no mecanismo de lesão renal entre pacientes hipertensos e diabéticos. Pacientes com creatinina sérica maior ou igual a 1,5 mg/dL também foram excluídos do estudo, uma vez que o objetivo foi avaliar lesão renal precoce.

Nesta pesquisa observou-se que apesar da população estudada pertencer a um grupo de hipertensos em acompanhamento regular no ambulatório de hipertensão do HUB, trinta e nove (33,3%) apresentavam controle pressórico adequado, apresentando PAS < 140 mmHg e/ou PAD < 90 mmHg. Estes dados assemelham-se aos dados obtidos no VII JNC (Chobanian *et al.*, 2003), que demonstraram que, entre 1999 e 2000, apenas 70% dos hipertensos tinham conhecimento da sua doença, e, destes 59% estavam em tratamento, mas apenas 34% apresentam controle pressórico adequado.

Embora todos os pacientes incluídos nesta análise apresentassem creatinina dentro dos limites de referência (até 1,5 mg/dL), doze pacientes (10,26%) tinham MDRD < 60ml/min/1,73m² e quarenta e três pacientes (36,7%) apresentavam cistatina C superior a 0,95mg/L, demonstrando disfunção renal não detectada pela medida

isolada da creatinina sérica. Ozer *et al.* (2005), utilizando MDRD como método de referência, concluiu que a medida sérica da cistatina C pode ser uma melhor variável para detectar reduções leves da TFG em pacientes com hipertensão primária. Vários estudos sugerem que a cistatina C é melhor que a creatinina para diagnosticar doença renal crônica leve a moderada (Fliser e Ritz, 2001; Hojs *et al.*, 2006; Kyhse-Andersen *et al.*, 1994; Newman *et al.*, 1995; Ozer *et al.*, 2005; Watanabe *et al.*, 2003). Em uma meta-análise recente, Dharmidharka, Kwon e Stevens (2002) sugerem que a cistatina C tem maior correlação com a taxa de filtração glomerular do que a creatinina.

Diversos estudos, entretanto, sugerem que a cistatina C sofre influência de outros fatores além da filtração glomerular, como uso de altas doses corticosteróides, hipertireoismo, tabagismo e inflamação (Kirsztajn e Nishida, 2009; Rule *et al.*, 2006; Thomas e Thomas, 2009). Em um estudo realizado em 2006, Rule *et al.*, demonstraram diferenças na taxa de filtração glomerular entre adultos saudáveis, transplantados e portadores de doença renal para um mesmo valor de cistatina C sérica. Neste mesmo estudo propuseram uma equação para estimativa da TFG baseada na medida sérica da cistatina C para indivíduos com doença renal e observaram uma melhor correlação da medida da TFG pela depuração de iotalamato com esta equação ($r^2 = 0,853$) do que com a equação baseada na creatinina gerada no estudo ($r^2 = 0,827$), assim como com o MDRD ($r^2 = 0,825$) e com a equação de CG ($r^2 = 0,796$). A melhor correlação foi observada com uma composição entre as duas equações (baseada na creatinina e baseada na cistatina) geradas no estudo ($r^2 = 0,891$).

Stevens *et al.* (2008) avaliando um grupo de 3418 indivíduos americanos e franceses com doença renal crônica, demonstraram maior acuidade para estimativa da TFG utilizando uma equação que combina a creatinina e a cistatina C (a qual denominamos fórmula combinada), corrigida para sexo, raça e idade ($r^2 = 0,872$) do que equações baseadas somente na cistatina C ($r^2 = 0,817$) ou MDRD ($r^2 = 0,829$).

Estas equações, entretanto, têm algumas limitações. A equação de CG não é uma estimativa da taxa de filtração glomerular realmente, mas sim da depuração de creatinina. As equações do MDRD, Rule e a fórmula combinada foram validadas em populações com doença renal crônica. Além disso, a equação MDRD e a fórmula combinada têm fator de correção para raça negra, o que é difícil de ser aplicado na população brasileira, dada a nossa intensa miscigenação racial.

Neste trabalho realizamos uma análise comparativa entre a depuração de creatinina e as equações de CG, MDRD simplificada, Rule e Cr + Cist em 117 pacientes

hipertensos primários com creatinina sérica inferior a 1,5 mg/dL. Optou-se por não utilizar o fator de correção para a raça, conforme sugerido por Bastos e Bastos (2005).

Na análise comparativa entre as diversas equações e a DCr, observou-se que a melhor concordância foi apresentada pela equação MDRD (ICC = 0,42; IC95% = 0,26 – 0,56), seguida pela equação de CG (ICC = 0,40; IC95% = 0,24 – 0,54) e pela Cr + Cist (ICC = 0,34; IC95% = 0,16 – 0,49). Porém, a equação de Rule apresentou uma concordância estatisticamente igual zero com a DCr (ICC = 0,11; IC95% = -0,08 – 0,29). A equação de Rule também não apresentou concordância com as equações baseadas na creatinina.

Quando a análise comparativa foi realizada entre as equações baseadas na somente na creatinina e somente na cistatina com a Cr + Cist, entretanto, observou-se uma concordância substancial para o MDRD (ICC = 0,77; IC95% = 0,68 – 0,84); CG (ICC = 0,70; IC95% = 0,59 – 0,78) e Rule (ICC = 0,67; IC95% = 0,55 – 0,76).

A substituição da DCr pela Cr + Cist aumentou significativamente a concordância das três fórmulas. Ou seja, a concordância de MDRD e CG passou de regular para substancial e a da Rule de fraca para substancial e estatisticamente diferente de zero. Tal modificação deve-se a concordância regular entre DCr com Cr + Cist, ou seja, as duas medidas tendem apresentar resultados pouco semelhantes. Portanto, podemos afirmar que a equação MDRD apresentou uma leve superioridade sobre a CG na concordância com a DCr e Cr + Cist. Por outro lado, a equação de Rule apresentou a pior concordância em especial com as medidas baseadas somente na creatinina.

Na análise gráfica de *Bland-Altman*, observamos que a DCr superestima todos os demais métodos de estimativa da TFG, enquanto a equação de Rule os subestima. Nesta análise não houve correlação entre a DCr e as equações de CG e Rule (Figuras 4.1 e 4.3). A única correlação observada com a equação de Rule foi com a Cr + Cist (Figura 4.7). De todas as comparações realizadas a menor diferença observada foi entre a fórmula combinada e a equação MDRD, com uma diferença média de 3,78. Houve poucos pontos fora dos limites de concordância, com discrepâncias de até 50.

Mesmo não havendo um padrão-ouro para medida da TFG, diante dos dados observados nas análises comparativas os métodos mais adequados para estimar a função renal em hipertensos primários foram as equações MDRD e Cr + Cist. A discrepância da equação de Rule em relação às outras equações e à DCr pode ser devido ao fato que esta equação foi validada em indivíduos com doença renal crônica e nossa população

abrange grande parte de indivíduos sem alterações renais. Rule *et al.* (2006) observaram ainda que a associação entre cistatina C e a TFG foi mais forte entre os indivíduos com doença renal do que entre os indivíduos saudáveis ($p < 0,001$). Além disso, no grupo saudável, o gênero e a idade foram fortes preditores da TFG para o modelo baseado na cistatina C, o que poderia explicar o melhor resultado com a equação Cr + Cist, que considera estes dois fatores em seu cálculo. Em um estudo realizado no Hospital Universitário de Brasília, Bello (2008) encontrou boa correlação da equação de Rule com o MDRD em doadores renais, entretanto, também demonstrou uma maior prevalência de disfunção renal neste grupo.

O outro objetivo deste estudo foi verificar se cistatina C correlaciona-se com outros fatores de risco cardiovascular: microalbuminúria, IMVE, PCR, log TG/HDL e LDL/HDL.

A microalbuminúria é considerada um marcador precoce de lesão renal e um fator de risco cardiovascular independente endotelial (Almeida, Cadaval e Rodrigues, 2007; Keane e Eknoyan, 1999; Kirsztajn e Nishida, 2009). Nesta pesquisa observou-se uma correlação positiva com a cistatina C ($r=0,22$; $p=0,02$), mesmo após ajuste para idade e sexo ($r=0,21$; $p=0,03$). A creatinina, entretanto, não mostrou associação com a microalbuminúria (Tabela 4.4). Estes dados sugerem que, em hipertensos primários, a cistatina esteja associada ao dano renal mais precocemente que a creatinina.

Resultados semelhantes foram encontrados por Watanabe *et al.* (2003), que demonstraram uma correlação positiva da cistatina C com a excreção urinária de albumina ($r=0,26$; $p=0,0446$) em uma população de 60 pacientes hipertensos primários. Neste mesmo estudo, observou-se uma correlação mais significativa entre a cistatina C e a DCr ($r=0,617$; $p < 0,0001$) do que entre a creatinina e Dcr ($r=0,348$; $p=0,0064$), e concluíram que a cistatina C é um marcador efetivo da TFG e, eventualmente, pode se tornar um marcador sensível na disfunção renal precoce, especialmente em pacientes com hipertensão arterial essencial.

Em um estudo que avaliou a relação da cistatina C com outras variáveis de risco cardiovascular em hipertensos primários, Rodilla *et al.* (2008) também observaram correlação positiva da cistatina C com a excreção urinária de albumina ($r=0,16$; $p=0,007$), embora ao analisar somente os pacientes com EUA $< 30\text{mg}/24\text{h}$, esta correlação tenha perdido a significância e sugeriram que a cistatina C pode estar relacionada a um dano renal subclínico que aumente o risco cardiovascular.

Atualmente, a cistatina C vem sendo apontada não só como marcador de função renal, mas também como marcador de risco cardiovascular independente (Djoussé, Kurth, e Gaziano, 2008; Shlipak *et al.*, 2005; Shlipak *et al.*, 2006a; Shlipak *et al.*, 2006b). Diversos estudos têm sido desenvolvidos neste sentido e apresentam resultados conflitantes. Rodondi *et al.* (2007) realizaram uma análise multivariada, ajustada para idade, sexo e fatores de risco cardiovascular tradicionais, entre a microalbuminúria e a cistatina C com a aterosclerose carotídea, medindo a espessura da íntima - média da carótida (IMT carotídeo) em adultos de meia-idade. Encontraram uma associação da microalbuminúria com o IMT ($p=0,047$), mas não da cistatina C com o IMT ($p=0,76$), concluindo que a cistatina C não foi melhor que a creatinina na correlação com aterosclerose carotídea em adultos de meia-idade. Watanabe *et al.* (2003), entretanto, encontraram uma correlação positiva da cistatina C com a taxa de excreção de albumina ($r=0,260$; $p=0,0446$), com o IMVE ($r=0,528$; $p<0,0001$) e o IMT ($r=0,308$; $p<0,0001$) em hipertensos essenciais, sugerindo que a cistatina C é um marcador sensível de gravidade de lesão renal, cardíaca e vascular nesta população.

A cistatina C parece estar relacionada a estágios precoces de remodelação e hipertrofia cardíaca, mesmo na ausência de doença renal (McMurray, Trivax e McCullough, 2009). Embora diversos estudos apontem para uma possível correlação entre a cistatina C sérica e a presença de hipertrofia ventricular esquerda (Moran *et al.*, 2008; Watanabe *et al.*, 2003), em nossa pesquisa, não houve correlação da cistatina C com o IMVE ($p = 0,6169$), mesmo quando ajustado para sexo e idade ($p = 0,4242$). Entretanto, realizamos o exame de ecocardiografia em apenas 62 pacientes. Portanto, esse resultado pode ser consequência do pequeno número de indivíduos incluídos na avaliação. Moran *et al.* (2008), também não encontraram uma relação linear da massa ventricular esquerda com a TFG baseada na cistatina C, mesmo quando os indivíduos com MDRD $< 60 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times (1,73\text{m}^2)^{-1}$ foram excluídos. Porém, demonstraram uma prevalência aumentada de hipertrofia ventricular esquerda nos indivíduos com TFG $< 75 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times (1,73\text{m}^2)^{-1}$ medida pela cistatina C, ou seja, com disfunção renal leve a moderada.

A cistatina C também vem sendo associada a marcadores inflamatórios. Nesta pesquisa, entretanto, a cistatina C, assim como a creatinina, foi independentemente associada à PCR. Singh *et al.* (2007), utilizando uma amostra do estudo *The Heart and Soul Study*, demonstraram associação da cistatina C com a PCR e o fibrinogênio ($r = 0,26$; $p<0,001$), embora esta associação não tenha sido independente da função renal.

Luc *et al.* (2006), também encontraram uma associação positiva da cistatina C com vários marcadores inflamatórios: fibrinogênio ($r=0,18$), PCR ($r = 0,24$), interleucina-6 ($r=0,20$), e fator de necrose tumoral – α ($r = 0,27$). Estes estudos, entretanto, foram realizados em pacientes coronariopatas, com processo de aterosclerose importante, enquanto em nosso estudo a população consistia de hipertensos primários. Este fato pode sugerir que a cistatina esteja relacionada a marcadores inflamatórios apenas em pacientes com lesões ateroscleróticas mais graves.

Com relação aos índices lipêmicos, optamos por analisar a razão LDL/HDL e log TG/HDL, que tem mostrado maior associação ao fenótipo B do colesterol LDL e com a ocorrência de eventos cardiovasculares (Dobiášová e Frohlich, 2001; Hanak *et al.*, 2004; Hsia *et al.*, 2006; Sasaki *et al.*, 2006a; Shlipak *et al.*, 2006b). A creatinina não mostrou associação com nenhum dos dois índices aterogênicos (Tabela 4.5). A cistatina mostrou apenas correlação marginalmente positiva com o logTG/HDL ($r=0,17612$; $p=0,0670$). O logTG/HDLc, denominado por vários autores de “índice aterogênico do plasma – AIT” está associado a hiperinsulinemia e síndrome metabólica (Dobiášová e Frohlich, 2001; Grundy *et al.*, 2001; Rosa *et al.*, 2010). Em um estudo realizado por Servais *et al.* (2008), a cistatina C correlacionou-se positivamente ao número de critérios da síndrome metabólica em pacientes dislipidêmicos, independentemente do nível de creatinina e do MDRD ($p<0,0001$). Em uma análise multivariada, realizada a partir de um subgrupo do NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*), corrigida para outros fatores de risco cardiovascular, houve aumento na prevalência de cistatina C elevada em paralelo ao aumento do IMC (OR = 1,46 [95%IC 1,02-2,10] para indivíduos com sobrepeso; OR = 2,36 [95%IC 1,56-3,57] para obesos grau I e OR = 2,82 [95%IC 1,56-5,11] para obesos grau II e III) (Muntner *et al.*, 2008).

O ácido úrico tem sido relacionado à disfunção endotelial e a perda de função renal (Feig, 2009; Johnson *et al.*, 1999; Siu *et al.*, 2006; Rosa *et al.*, 2010; Zoccali *et al.*, 2006). A relação entre ácido úrico e hipertensão arterial é conhecida, porém influenciada por diversos fatores, como medicamentos, obesidade, ingestão de álcool e sexo (Saitoh, 2009).

No presente estudo, observou-se uma possível associação entre os níveis de ácido úrico plasmático e o IMVE (Figura 4.13). Atualmente, diversos estudos têm mostrado uma associação entre ácido úrico e hipertrofia ventricular esquerda corroborando com os achados desta pesquisa. Iwashima *et al.* (2006) demonstraram que

o ácido úrico foi independentemente associado ao IMVE e sugeriram que a hiperuricemia associada à hipertrofia ventricular esquerda pode ser um preditor de doença cardiovascular. Em uma pesquisa realizada com homens japoneses, sem uso de medicamentos anti-hipertensivos, Mitsuhashi *et al.*(2009) encontraram uma prevalência mais alta de HVE (OR = 1,58 [95%IC 1,23-2,02] e $p < 0,001$) no quartil mais alto de ácido úrico (AU = 6,6 – 11,0mg/dL), independente da idade, IMC, creatinina, diabetes e dislipidemia.

Estudos prospectivos, na população brasileira, são necessários para a melhor avaliação entre a cistatina e a ocorrência de eventos cardiovasculares.

4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A principal limitação deste estudo foi a falta de um método padrão-ouro para medir a taxa de filtração glomerular, pois são exames de alto custo, dos quais não dispomos em nosso serviço. As comparações foram realizadas com a depuração de creatinina na urina de 24 horas, que como apresentado anteriormente apresenta inúmeras limitações.

Outra grande dificuldade encontrada foi a realização do exame ecocardiográfico, resultando em um número reduzido de pacientes na amostra. Devido a grande demanda de pacientes aguardando a realização deste exame, houve necessidade da abertura de uma agenda extra especificamente para esta pesquisa, de forma que não houvesse prejuízo aos pacientes regularmente atendidos no hospital.

5 CONCLUSÕES

1. As equações MDRD e Cr + Cist foram as que apresentaram melhor concordância na avaliação de hipertensos essenciais.
2. A cistatina C, mas não a creatinina está associada a microalbuminúria. Portanto, a cistatina C parece detectar danos renais mais precocemente que a creatinina, podendo ser considerada um marcador precoce de lesão renal.
3. A cistatina C apresentou correlação marginal com o log TG/HDL, e foi independente do PCR, IMVE e LDL/HDL, portanto, em nosso estudo a cistatina C não se mostrou um fator de risco cardiovascular independente.
4. Os indivíduos que apresentaram IMVE acima da mediana obtiveram níveis mais elevados de ácido úrico, sugerindo uma possível associação entre o ácido úrico plasmático e o IMVE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ALMEIDA, F.A.; CADAVAL, R.A.M.; RODRIGUES, C.I.S. Evolução do comprometimento renal na hipertensão arterial. In: *Atualização em hipertensão arterial: clínica, diagnóstica e terapêutica*. 2ª ed., Ed Atheneu, 2007, p.163-172.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. High blood pressure statistics: high blood pressure (hypertension) killed 56,561 people in the United States in 2006. Disponível em: <<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4621>>. (Acesso em maio de 2010)

BASTOS, R.M.R.; BASTOS, M.G. Tabela de cálculo imediato de filtração glomerular. *J Bras Nefrol*. 2005; 27: 40-43

BELLO, R.C.T. Doador renal vivo: avaliação da função renal e identificação de fatores de risco cardiovascular em um período de doação superior a cinco anos. 2008. 95 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas). Universidade de Brasília. Faculdade de Medicina. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>> (Acesso em maio de 2010).

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obtuf.def>> (Acesso em maio de 2010).

CASTELLI, W.P.; ABBOTT, R.D.; MCNAMARA, P.M. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation*. 1983; 67(4):730-4.

CHOBANIAN, A.V.; BAKRIS, G.L.; BLACK, H.R., et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289(19):2560-72.

COCKCROFT, D.W.; GAULT, M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41

DHARNIDHARKA, V.R.; 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(2):221-6

DJOUSSÉ, L.; KURTH, T.; GAZIANO, J.M. Cystatin C and risk of heart failure in the Physicians' Health Study (PHS). *Am Heart J*. 2008; 155(1):82-6

DOBIÁSOVÁ, M.; FROHLICH, J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). *Clin Biochem*. 2001; 34(7):583-8.

DUBOIS, D.; DUBOIS, E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med*. 1916; 17:863-71.

FEIG, D.I. Uric acid: a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009; 18(6):526-30

FINNEY, H.; NEWMAN, D.J.; GRUBER, W.; MERLE, P.; PRICE, C.P. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem*. 1997; 43(6 Pt 1):1016-22

FLISER, D.; RITZ, E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37(1):79-83

FRIEDEWALD WT, LEVY RI, FREDRICKSON DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18(6):499-502

GRUNDY, S.M.; BREWER, H.B.; CLEEMAN, J.I.; SMITH, S.C.; LENFANT, C.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004; 109(3):433-8.

HANAK, V.; MUNOZ, J.; TEAGUE, J.; STANLEY, A.; BITTNER, V. Accuracy of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio for prediction of the low-density lipoprotein phenotype B. *Am J Cardiol*. 2004; 94(2):219-22

HANSSON, L.-S. Cystatin C: an emerging marker for pre-timely mortality. *Journal of Internal Medicine*. 2010; 268: 106-108.

HILL, G.S. Hypertensive Nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 266-270.

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; 21(7):1855-62

HSIA, S.H.; PAN, D.; BEROOKIM, P.; LEE, M.L. A population-based, cross-sectional comparison of lipid-related indexes for symptoms of atherosclerotic disease. *Am J Cardiol*. 2006; 98(8):1047-52

IWASHIMA, Y.; TAKESHI, H.; KAMIDE, K.; RAKUGI, H.; OGIHARA, T.; KAWANO, Y. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension*. 2006; 47: 195-202

IZZO Jr., J.E.; CAMPESE, V.M. Hypertension and renal disease. In: *Brenner & Rector The Kidney*. 7^a ed. v.2 Saunders, 2004. p. 2109-2138.

JOHNSON, R.J.; KIVLIGHN, S.D.; KIM, Y.G.; SUGA, S.; FOGO, A.B. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33(2):225-34

KEANE, W.F.; EKNOYAN, G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33(5): 1004-10

KIRSZTAJN, G.M.; NISHIDA, S.K. Avaliação da função renal. In: *Diagnóstico laboratorial em nefrologia.* 1ª ed. São Paulo: Sarvier, 2009,p.32-39.

KIRSZTAJN, G.M. Avaliação de função renal. *J Bras Nefrol* 2009; 31(Supl 1):14-20.

KUTNER, M. H.; NACHTSHEIM, C. J.; NETER, J.; LI, W.; *Applied Linear Statistical Models.* 5th Edition. Boston; McGraw-Hill. 2005. p. 270 – 271.

KYHSE-ANDERSEN, J.; SCHMIDT, C.; NORDIN, G.; ANDERSSON, B.; NILSSON-EHLE, P.; LINDSTRÖM, 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(10):1921-6

LATERZA, O.F.; PRICE, C.P.; SCOTT, M.G. Cystatin C: an improved estimator of glomerularfiltration rate?*Clin Chem.*2002; 48(5):699-707.

LEVEY, A.S.; BOSCH, J.P.; LEWIS, J.B.; GREENE T.; ROGERS, N.; ROTH, D; for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate Glomerular Filtration Rate from serum creatinine: a new predict equation. *Ann Intern Med.*1999; 130:461-470.

LEVEY, A.S.; GREENE, T.; KUSET, J.W.; et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:155A.

LUC, G.; BARD, J.M.; LESUEUR, C.; et al; PRIME Study Group. Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease: The PRIME Study. *Atherosclerosis*. 2006; 185(2):375-80

MADERO, M.; SARNAK, M.J. Association of cystatin C with adverse outcomes. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2009; 18:258–263.

MAYET, J.; SHAHI, M.; FOALE, R.A.; POULTER, N.R.; SEVER, P.S.; THOM, S.A.M. Racial differences in cardiac structure and function in essential hypertension. *BMJ* 1994; 308:1011-1014.

MCMURRAY, M.D.; TRIVAX, J.E.; MCCULLOUGH, P.A. Serum cystatin C, renal filtration function, and left ventricular remodeling. *Circ Heart Fail*. 2009; 2: 86-89.

MENON, V.; SHLIPAK, M.G.; WANG, X.; CORESH, J.; GREENE, T.; STEVENS, L.; KUSEK, J.W.; BECK, G.J.; COLLINS, A.J.; LEVEY, A.S.; SARNAK, M.J. Cystatin C as a Risk Factor for Outcomes in Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med*. 2007; 147:19-27.

MITSUHASHI, H.; YATSUYA, H.;MATSUSHITA, K.; ZHANG, H.; OTSUKA, R.; MURAMATSU, T.; TAKEFUJI, S.; HOTTA, Y.; KONDO, T.; MUROHARA, T.; TOYOSHIMA, H.; TAMAKOSHI, K. Uric acid and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Circ J*. 2009; 73: 667 – 672.

MORAN, A.; KATZ, R.; JENNY, N.S.; ASTOR, B.; BLUEMKE, D.A.; LIMA, J.A.C.; SISCOVICK, D.; BERTONI, A.G.; SHLIPAK, M.G. Left Ventricular Hypertrophy in Mild and Moderate Reduction in Kidney Function Determined Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Cystatin C: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis*. 2008; 52:839-848.

MOYSES , I. & NIETO, F. J. In: *Epidemiology beyond the basics*. 1st ed. Maryland. An Aspen Publication, 2000. p. 377.

MUNTNER, P.; WINSTON, J.; URIBARRI, J.; MANN, D.; FOX, C.S. Overweight, obesity, and elevated serum cystatin levels in adults in the United States. . *Am J Med.* 2008; 121 341-348.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(s.1):S1-S266,

NEWMAN, D.J.; THAKKAR, H.; EDWARDS, R.G.; WILKIE, M.; WHITE, T.; GRUBB, A.O.; PRICE, C.P. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* 1995; 47(1):312-8

OZER, B.A.; DURSUN, B.; BAYKAL, A.; GULTEKIN, M.; SULEYMANLAR, G. Can cystatin C be a better marker for the early detection of renal damage in primary hypertensive patients? *Ren Fail.* 2005; 27(3):247-53

REUBEN, D.B.; WACHTEL, T.J.; BROWN, P.C.; DRISCOLL, J.L. Transient proteinuria in emergency medical admissions. *N Engl J Med.* 1982; 306(17): 1031-3

RODILLA, E.; COSTA, J.A.; LAHIGUERA, F.P.; GONZÁLEZ, C.; MIRALLES, A.; PASCUAL, J.M. Relación de la cistatina C con otros parámetros de riesgo vascular en pacientes con hipertensión arterial. *Med Clin (Barc).* 2008; 130(1):1-5

RODONDI, N.; YERLY, P.; GABRIEL, A.; RIESEN, W.F.; BURNIER, M.; PACCAUD, F.; BOVET, P. Microalbuminuria, but not cystatin C, is associated with carotid atherosclerosis in middle-aged adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(4): 1107-14.

ROSA, T.T.; MOURA, E.L.R.; OLIVEIRA, M.C.; BOFF, G.; JUNQUEIRA Jr., L.F.; VEIGA, J.P.R. Prevalence of high serum uric acid is increased in ambulatory subjects with hyperglycemia and dyslipidemia. *J Bras Patol Med Lab.* 2010; in press

RULE, A.D.; BERGSTRALH, E.J.; SLEZAK, J.M.; BERGET, J.; LARSON, T.S. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney International* 2006; 69:399-405.

SAHN, D.J.; DEMARIA, A.; KISSEO, J.; WEYMAN, A.: Committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendation regarding quantitation in M-mode echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978; v.58, p.1072-1083, 1978.

SAITOH, S. Uric acid and left ventricular hypertrophy. *Circ J*. 2009; 73: 624-625.

SASAKI, J.; KITA, T.; MABUCHI, H.; et al; J-LIT STUDY GROUP. Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low-dose simvastatin. *Circ J*. 2006; 70(7):810-4.

SERVAIS, A.; GIRAL, P.; BERNARD, M.; BRUCKERT, E.; DERAY, G.; BAGNIS, I.C. Is serum cystatin-C a reliable marker for metabolic syndrome? *Am J Med*. 2008; 121(5):426-32

SHLIPAK, M.G.; SARNAK, M.J.; KATZ, R.; FRIED, L.F.; SELIGER, S.L.; NEWMANN A.B.; SISCOVICK, D.S.; STEHMAN-BREEN, C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*. 2005; 352(20):2049-60.

SHLIPAK, M.G.; KATZ, R.; SARNAK, M.J.; FRIED, L.F.; NEWMANN A.B.; STEHMAN-BREEN, C.; SELIGER, S.L.; KESTENBAUM, B.; PSATY, B.; TRACY, R.P.; SISCOVICK, D.S. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2006; 145(4):237-46 (a).

SHLIPAK, M.G.; WASSEL, FYR C.L.; CHERTOW, G.M.; Harris, T.B.; Kritchevsky, S.B.; Tylavsky, F.A.; Satterfield, S.; Cummings, S.R.; Newman, a.b.; Fried, L.F. Cystatin C and mortality risk in the elderly: The Health, Aging, and Body Composition Study. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 254–261 (b).

SINGH, D.; WHOOLEY, M.A.; IX, J.H.; ALI, S.; SHLIPAK, M.G. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(4):1087-92.

SIU, Y.P.; LEUNG, K.T.; TONG, M.K.; KWAN, T.H. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47(1): 51-9

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA-SBC; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO-SBH; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA-SBN. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89(3): e24-79.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Censo Geral 2008. Disponível em: <<http://www.sbn.org.br/Censo/2008/censoSBN2008.pdf>>. (Acesso em maio de 2010).

STEVENS, L.A.; CORESH, J.; SCHMID, C.H.; FELDMAN, H.I.; FROISSART, M.; KUSEK, J.; ROSSERT, J.; VAN LENTE, F.; BRUCE III, R.D.; ZHANG, Y.; GREENE, T.; LEVEY, A.S. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*, 2008; 51(3):395-406.

SZKLO, M.; NIETO, F. J. *Epidemiology beyond the basics*. 1st ed. Maryland. An Aspen Publication, 2000. p. 388 – 401

THOMAS, C.; THOMAS, L. Renal failure - measuring the glomerular filtration rate. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106 (51-52): 849-54.

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; 26(11):895-9.

WHO. The Global burden of diseases: 2004 update. Disponível em: <http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf>. (Acesso em maio de 2010).

ZOCCALI, C.; MAIO, R.; MALLAMACI, F.; SESTI, G.; PERTICONE, F.; Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(5): 1466-71.

APÊNDICE A

Aprovação do Projeto pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de
Medicina da Universidade de Brasília



Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos

Campus Universitário, Asa Norte – CEP 70910-9000 – Brasília, DF - Tel.: (061) 3307-2520 / 3273-4069

ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro de projeto: CEP-FM 050/2007

Título: "Cistatina C como índice prognóstico em pacientes com hipertensão essencial"

Pesquisador responsável: Joel Paulo Russomano Veiga

Documentos analisados: Folha de rosto, carta de encaminhamento, declaração de Responsabilidade, protocolo de pesquisa, termo de consentimento livre e esclarecido, cronograma, bibliografia pertinente e currículo(s) de pesquisador(es)

Data de entrada: 06/08/2007

Proposição do(a) relator(a)

Aprovação

Não aprovação

Data da primeira análise pelo CEP-FM/UnB: 14/09/2007

Data do parecer final do projeto pelo CEP-FM/UnB: 06/11/2007

PARECER

Com base na Resolução CNS/MS Nº 196/96, que regulamenta a matéria, a Coordenação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília decidiu **APROVAR** *ad referendum*, o projeto de pesquisa acima especificado, quanto aos seus aspectos éticos.

1 – Modificações no protocolo devem ser submetidas ao CEP, assim como a notificação imediata de eventos adversos graves;

2 – O(s) pesquisador(es) deve(m) apresentar relatórios periódicos do andamento da pesquisa ao CEP-FM.

Brasília, 06 de novembro de 2007.


Prof. Elaine Maria de Oliveira Alves
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina-UnB

APÊNDICE B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu _____, _____anos, abaixo assinado, declaro ter lido e ouvido o presente documento, e compreendido o seu significado, que informa o seguinte:

1. Estou participando de minha livre vontade, de uma pesquisa sobre a avaliação da função renal em pacientes hipertensos: “Cistatina C como índice prognóstico em pacientes com hipertensão essencial”
2. Esta pesquisa visa avaliar se este exame é capaz de demonstrar precocemente complicações da hipertensão arterial.
3. A participação na pesquisa consiste em ser submetido a exame clínico, realizar exames laboratoriais e radiológicos para avaliação da função cardíaca e renal e responder a inquérito sobre outras doenças e medicamentos utilizados.
4. Fui esclarecido que posso livremente recusar-me a participar do projeto ou recusar-me a continuar participando do mesmo a qualquer momento, bastando comunicar meu desejo aos pesquisadores responsáveis.
5. Estou ciente de que haverá sigilo absoluto com relação à identificação do meu nome quando da publicação dos resultados.
6. Posteriormente, se desejar, serei informado dos resultados finais da pesquisa.
7. Em virtude de considerar claras e satisfatórias as informações acima expostas, aceito voluntariamente, submeter-me a tal pesquisa.

Brasília, ____ de _____ de _____.

Nome:

Assinatura:

Testemunha:

Pesquisadores: Joel Paulo Russomano Veiga

Rafaela do Socorro de Souza e Silva

Telefone para contato: (61) 34485227 (Centro de diálise- HUB)

Com cópia para o voluntário.

APÊNDICE C

Ficha para Coleta de Dados

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: () M () F

Raça: () B () N () P () A

PA: _____

() leve () moderada () severa () sistólica isolada

Alt: _____ Peso: _____ SC: _____ CA: _____

Tempo de hipertensão: _____

Drogas em uso:

() IECA () ARA 2 () antag canal de cálcio
() beta-bloqueadores () diuréticos () alfa-bloqueadores
() adrenérgicos de ação central () vasodilatadores de ação direta
() outros _____

Co-morbidades: () sim () não

Qual(is)? _____

Exames:

Uréia	
Glicemia	
Creatinina	
Cistatina C	
Proteína C reativa	
Colesterol total	
LDL	
HDL	
Triglicerídeos	
Ácido úrico	
Albumina	
Microalbuminúria	
Clearance de creatinina	

Estimativas das taxas de filtração glomerular:

1 Cockcroft-Gault: _____

2 MDRD: _____

3 Rule: _____

4 Cr + cist: _____

Ecocardiograma:

APÊNDICE D

Artigo submetido ao periódico *Journal of Nephrology*, da Sociedade Italiana de Nefrologia.

Editorial Manager(tm) for Journal of Nephrology
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Cystatin C is an early marker of end-organ damage in hypertensive Brazilian patients with creatinine lower than 1.5 mg/dL.

Short Title: Cystatin C in hypertensive patients.

Article Type: Original Articles

Section/Category: Clinical nephrology

Keywords: cardiovascular risk; creatinine; cystatin C; hypertensive subjects; microalbuminuria; miscegenated population.

Corresponding Author: Dr Joel Paulo Russomano Veiga, Ph.D

Corresponding Author's Institution: Faculty of Medicine, University of Brasilia, UnB

First Author: Rafaela Socorro Souza Silva Moura, MD, MSc

Order of Authors: Rafaela Socorro Souza Silva Moura, MD, MSc; Daniel Franca Vasconcelos, MD, MSc, PhD; Joel Paulo Russomano Veiga, MD, MSc, PhD

Manuscript Region of Origin: BRAZIL

Abstract: ABSTRACT

Background: Cystatin C appears to be a useful marker for identifying subjects at a higher risk for cardiovascular events among low-risk patients as assessed by serum creatinine and estimated values of GFR -based-in creatinine formulae.

Methods: A hundred and seventeen Brazilian patients with essential hypertension participated in the present study. Patients with serum creatinine higher than 1.5 mg/dL were excluded. Systolic and diastolic blood pressure were measured and body mass index (BMI) and estimated GFR employing the MDRD formula were calculated. In a transversal study serum cystatin C, creatinine, uric acid, total cholesterol, low and high density lipoprotein, triglycerides, c reactive protein, fasting glucose, and urinary albumin excretion rate were evaluated.

Results: Serum cystatin C level, differently from creatinine, was positively correlated with microalbuminuria ($r = 0.223$; $p = 0.022$) and showed a correlation of marginal significance with the atherogenic index $\log TG/HDLc$ ($r = 0.176$; $p = 0.067$).

Conclusions: Cystatin C is an early marker of the presence of end-organ damage in patients with essential hypertension.

Suggested Reviewers: Giovani Cesarola
medint@unipa.it

This author has recently published article linking hypertension, renal dysfunction and microalbuminuria in the J.Nephrol.

Mark Sarnak

Tufts Medical Center, Boston, MA, EUA

msarnak@tuftsmedicalcenter.org

This author has recently published one review about association of Cystatin C with adverse outcomes.

Opposed Reviewers:

**Cystatin C is an early marker of end-organ damage in hypertensive
Brazilian patients with creatinine lower than 1.5 mg/dl.**

Rafaela S.S.S. Moura¹, Daniel F. Vasconcelos², Joel P.R. Veiga³.

¹ Medical Sciences Postgraduate Program, Faculty of Medicine, University of Brasilia, DF, Brazil.

² Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Brasilia, DF, Brazil.

³ Laboratory of Nephrology and Hemodialysis Unit, Faculty of Medicine, University of Brasilia, Brasilia, DF, Brazil.

Short title: Cystatin C in hypertensive patients.

ABSTRACT

Background: Cystatin C appears to be a useful marker for identifying subjects at a higher risk for cardiovascular events among low-risk patients as assessed by serum creatinine and estimated values of GFR –based-in creatinine formulae. **Methods:** A hundred and seventeen Brazilian patients with essential hypertension participated in the present study. Patients with serum creatinine higher than 1.5 mg/dL were excluded. Systolic and diastolic blood pressure were measured and body mass index (BMI) and estimated GFR employing the MDRD formula were calculated. In a transversal study serum cystatin C, creatinine, uric acid, total cholesterol, low and high density lipoprotein, triglycerides, c reactive protein, fasting glucose, and urinary albumin excretion rate were evaluated. **Results:** Serum cystatin C level, differently from creatinine, was positively correlated with microalbuminuria ($r = 0.223$; $p = 0.022$) and showed a correlation of marginal significance with the atherogenic index log TG/HDLc ($r = 0.176$; $p = 0.067$). **Conclusions:** Cystatin C is an early marker of the presence of end-organ damage in patients with essential hypertension.

Key words: Cardiovascular risk, Creatinine, Cystatin C, Hypertensive subjects, Microalbuminuria, Miscegenated population.

INTRODUCTION

Stratification of cardiovascular risk and early detection of end-organ damage are essential to orient the treatment of hypertensive individuals. Renal involvement in hypertensive disease is an independent and non-traditional risk factor for adverse cardiovascular events and its presence may result in higher morbidity and mortality.

In clinical practice, kidney function is evaluated by serum creatinine measurement, especially because it is a simple and low-cost method. However, its variation is delayed and is influenced by factors such as age, sex, muscular mass and use of medicine. Creatinine clearance, besides its inherent difficulty of being collected, tends to overestimate the renal function due to creatinine tubule secretion. It is currently recommended that prediction of glomerular filtration rate (GFR) be based on creatinine (1, 2), using equations such as MDRD (3) and Cockcroft-Gault formula (4).

Increase of microalbuminuria is another indicator of renal injury. In diabetics, it is used in the screening of early diabetic nephropathy; however, in hypertensive

subjects, its use is not routine in clinical practice, although recommended in some guidelines (5). Microalbuminuria is an early marker of kidney damage and predicts proteinuria and cardiovascular mortality (5), but the collection procedure can be complicated for some patients. It can also be influenced by external factors such as diet, posture and acute illness (6).

Cystatin C has been proposed as a simple and early marker of renal damage. It is a 13 kD basic protein, member of the cystatin superfamily of endogenous cysteine proteinase inhibitors, produced by all nucleated cells in constant rate. (7). Recently, research has suggested that cystatin C is an alternative to creatinine to estimate glomerular filtration rate, especially for detecting early-stage renal dysfunction (8-11). Recent reports suggest that Cystatin C can predict death risk and cardiovascular events independently of renal function (12-14).

This study intends to evaluate correlations between serum cystatin C and creatinine, (considered non-traditional cardiovascular risk) with the following traditional risk factors: microalbuminuria, C-reactive protein (CRP), atherogenic index of plasma (log TG/HDL) and Castelli index II (LDL/HDL) in Brazilian essential hypertensive subjects.

SUBJECTS AND METHODS

Adult patients with essential hypertension participated in this study. They were recruited at the hypertension ambulatory of the University of Brasilia Hospital from May 2008 to May 2009. Patients with diabetes mellitus, secondary hypertension and creatinine ≥ 1.5 mg/dL were excluded. One hundred and seventeen patients, forty one male and seventy- six female, were included in this study. The study protocol has been approved by the University Ethics Committee, and all patients have given written informed consent. The study was in adherence with the Declaration of Helsinki.

The patients were submitted to a medical interview and clinical examination. Blood pressure was measured in the sitting position using a mercury sphygmomanometer according to V Brazilian Guidelines (15). To calculate body mass index (BMI), weight (kg) and height (m) were measured with an automated scale (FilizolaR). The waist circumference was measured in centimeters (cm). Body surface (m²) was calculated according to DuBois and DuBois method (16).

Individual blood samples were collected in the mornin after an overnight fasting period of at least 12 hours. Measurements of creatinine, glucose, uric acid, total

cholesterol, high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, and triglyceride were carried out using an automatic analyzer (Architect c 800). Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was determined by Friedewald formula (17). Cystatin C was measured using a BN II Nephelometer (Dade Behring Inc.) by a particle-enhanced immunonephelometric assay (N latex Cystatin C). C-reactive protein (CRP) was measured by a high-sensitivity assay.

Microalbuminuria was determined employing immunoturbidimetry (Malb Urin-Pack BayerR). Castelli Index II (ratio of LDL-cholesterol to HDL-cholesterol, LDL/HDL) and the atherogenic index of plasma (logarithm of the ratio of triglycerides to HDL cholesterol, log TG/HDL) were calculated (18).

To estimate glomerular filtration rate (GFR) we used the simplified modification of diet in renal disease equation, $MDRDs = 186 \times \text{creatinine}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 0.442$ (if female) $\times 1.212$ (if black) (3). Due to the miscegenation of Brazilian citizens we have not used the correction factor for race, as suggested by Bastos and Bastos (19).

Values are expressed in medians (interquartile range). A stepwise regression analysis was used to evaluate the association between microalbuminuria, CRP, log TG/HDL, LDL/HDL and the independent variables: creatinine, cystatin C, gender, age and uric acid. For variables that have not shown a Gaussian distribution, a logarithm transformation was used. The software SAS (version 9.2) was used for statistical analysis and Prism 4 for Windows® (Graphpad Software, Inc., USA, 2005) software package were employed for graphic design. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant and those between 0.05 and 0.10 were considered marginally significant.

RESULTS

The clinical and laboratory characteristics of the hypertensive subjects studied are presented in Table I. Results are presented by Pearson's coefficient alone and adjusted for sex, age, and uric acid as indicated in tables II and III.

Microalbuminuria was positively correlated with Cystatin C ($r=0.22$ e $p=0.02$) (Figure 1), but not with creatinine ($r=0.048$; $p=0.62$), as shown in Table II. CRP had no correlation with Cystatin C or creatinine. Uric acid had no correlation with CRP or microalbuminuria, even when adjusted for gender and age (Table II).

Table III shows that LDL/HDL has no correlation with cystatin C ($r = -0.018$; $p = 0.85$) or creatinine ($r=0.077$ e $p=0.43$). However, log TG/HDL showed a correlation of

marginal significance with Cystatin C ($r = 0.176$ e $p = 0.067$) (Figure 2), but not with creatinine ($r=0.07$; $p=0.47$).

DISCUSSION

Hypertension has a high prevalence worldwide, affecting about one billion people. It is believed that identification and treatment of cardiovascular associated risk factors and early detection of end-organ damage directly affect the prognosis (20). Kidney injury can be detected by the reduction of glomerular filtration rate and/ or proteinuria. Recent studies show that cystatin C is capable of detecting mild and moderate kidney damage (8 – 11). Research has been conducted to evaluate whether cystatin C can also be considered a cardiovascular risk factor independently of renal function (12 – 14).

We conducted a transversal study with 117 essential hypertensive patients to evaluate whether cystatin C is correlated with traditional cardiovascular risk factors usually evaluated in hypertension. As the mechanism of renal lesion differs among patients with hypertension and diabetes, we studied only patients with essential hypertension but without diabetes mellitus. Patients with serum creatinine equal to or higher than 1.5 mg/dL were excluded from this study since our objective was to evaluate early renal injury. All patients included in this study presented creatinine within reference limits (below 1.5 mg/dL), but twelve patients (10.2%) had MDRD $< 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ and forty- three patients (36.7%) presented Cystatin C higher than 0.95mg/L. This shows that measurement of serum creatinine alone was not able to detect all cases of renal dysfunction.). In subjects with hypertension without cardiovascular complications the prevalence of moderate-to-severe renal dysfunction is strongly influenced by the method used to estimate the glomerular filtration rate(21).

Ozer *et al* (10) concluded that Cystatin C could be a better parameter to detect a small reduction of TFG in patients with essential hypertension, using the MDRD reference method. Other research studies suggest that cystatin is better than creatinine to diagnose mild and moderate chronic kidney injury (8 – 11, 22, 23). In addition, Dharnidharka *et al* (24), in a recent meta-analysis, suggested that Cystatin C has a greater correlation with glomerular filtration rate than creatinine.

In the present study, there was a positive correlation between microalbuminuria and cystatin ($r=0.223$; $p=0.022$), even after adjustment for sex and age ($r=0.209$; $p=0.034$). There was no relation between creatinine and microalbuminuria. These

results suggest that Cystatin C is related to renal damage in patients with essential hypertension. Watanabe et al (2003) found similar results and showed a positive correlation between Cystatin C and urinary protein excretion ($r=0.260$; $p=0.446$) in a group of 60 patients with essential hypertension (9). Cystatin and DCr ($r=0.617$; $p<0.0001$) were more correlated than creatinine and DCr ($r=0.348$; $p=0.0064$), so they concluded that cystatin C is an effective marker of TFG and might become a sensitive marker of early renal dysfunction, especially in patients with essential HAS (9).

Rodilla *et al* (25) studied the relation of cystatin C with other cardiovascular risk parameters and observed a positive correlation between cystatin C and albumin excretion rate ($r=0.16$; $p=0.007$). However, for some patients with $EUA < 30\text{mg}/24\text{h}$ the correlation had no significance, so they suggested that cystatin could be associated with a subclinical renal damage that increases cardiovascular risk.

Cystatin C has also been associated with inflammatory markers (26, 27). Using a sample of The Heart and Soul Study, Singh et al (26) demonstrated an association of cystatin C with PCR and fibrinogen ($r=0.26$; $p<0.001$), although this association was not independent of renal function. In our sample cystatin c was independently associated with PCR, as was creatinine (Table II). It is known that high blood pressure in blacks has more complications due to more severe lesions in end-organs, as compared to those observed in Caucasians. (28) However, the Brazilian population is highly miscegenated, making the distinction of races difficult. In the sample studied, there was a significant number of mestizos; therefore, the results obtained are in reference to a miscegenated population.

Uric acid has been related with endothelial dysfunction and renal function loss (29 – 33), but we did not find a correlation between uric acid and microalbuminuria nor between uric acid and PCR (Table II).

About atherogenic indexes, we chose to analyze the ratios LDL/HDL and logTG/HDL that have shown a greater association to phenotype B of LDL cholesterol and with the occurrence of cardiovascular events. (34-36). There was no association of creatinine with both atherogenic indexes (Table III), but there was a marginal positive correlation of cystatin with log TG/HDL ($r=0.176$; $p=0.067$). The expression logTG/HDL is called “plasma’s atherogenic index -AIT” by many authors and is associated with hyperinsulinemia and metabolic syndrome (29, 37, 38). Furthermore, Servais *et al* (39) showed a positive correlation between cystatin and the metabolic

syndrome criteria number in patients with dyslipidemia, independently of creatinine level and MDRD ($P < 0.0001$).

In conclusion, we noticed that cystatin C, but not creatinine, is correlated with microalbuminuria in patients with essential hypertension, and cystatin C is marginally significantly correlated with log TG/HDL. Thus, cystatin C seems to detect early renal damage better than creatinine in Brazilian patients with essential hypertension. Prospective research studies are necessary to better evaluate the relation between cystatin C and cardiovascular events in this highly miscegenated population.

ACKNOWLEDGEMENTS: the authors thank Professor Eduardo Freitas, PhD, Statistical Department, University of Brasilia, Brazil, for his assistance with the statistical analysis of data and Carolina Godoy Veiga for her help with the English language.

REFERENCES:

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39:S1-266.
2. Kirsztajn GM. Avaliação de função renal. *J Bras Nefrol.* 2009; 31:14- 20.
3. Levey AS, Greene T, Kuset JW, et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (Abstract). *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:155A.
4. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16(1):31-41.
5. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33(5):1004-10.
6. Reuben DB, Wachtel TJ, Brown PC, Driscoll JL. Transient proteinuria in emergency medical admissions. *N Engl J Med.* 1982; 306(17):1031-3.
7. 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(6 Pt 1):1016-22.
8. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37(1):79-83.
9. Watanabe S, Okura T, Liu J, et al. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 2003; 26(11):895-9.

10. Ozer BA, Dursun B, Baykal A, Gultekin M, Suleymanlar G. Can cystatin C be a better marker for the early detection of renal damage in primary hypertensive patients? *Ren Fail.* 2005; 27(3):247-53.
11. 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; 21(7):1855-62.
12. Djoussé L, Kurth T, Gaziano JM. Cystatin C and risk of heart failure in the Physicians' Health Study (PHS). *Am Heart J.* 2008; 155(1):82-6.
13. 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(20):2049-60.
14. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):237-46.
15. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89(3):e24-79.
16. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med.* 1916; 17:863-71.
17. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18(6):499-502.
18. Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation.* 1983;67(4):730-4.
19. Bastos RMR, Bastos MG. Tabela de cálculo imediato de filtração glomerular. *J Bras Nefrol.* 2005; 27:40-43.
20. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003; 289(19):2560-72.
21. Cerasola G, Mulé G, Cottone S, Nardi E, Cusimano P. Hypertension, microalbuminuria and renal dysfunction in Hypertension (REDHY) study. *J Nephrol.*2008; 21(3): 368-73.
22. 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(1):312-8.

23. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström 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(10):1921-6.
24. 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(2):221-6.
25. Rodilla E, Costa JA, Pérez Lahiguera F, González C, Miralles A, Pascual JM. Relación de la cistatina C con otros parámetros de riesgo vascular en pacientes con hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(1):1-5.
26. Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipak MG. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007. 22(4):1087-92.
27. Luc G, Bard JM, Lesueur C, et al; PRIME Study Group. Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease: The PRIME Study. *Atherosclerosis*. 2006; 185(2):375-80
28. Mayet J, Shahi M, Foale RA, Poulter NR, Sever PS, Mc GTSA. Racial differences in cardiac structure and function in essential hypertension. *BMJ*. 1994; 308:1011-4.
29. Rosa TT, Moura ELR, Oliveira MC, Boff G, Junqueira Jr. LF, Veiga JPR. Prevalence of high serum uric acid is increased in ambulatory subjects with hyperglycemia and dyslipidemia. *J Bras Patol Med Lab*. 2010; “ in press”.
30. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Sesti G, Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(5):1466-71.
31. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33(2):225-34.
32. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47(1):51-9.
33. Feig DI. Uric acid: a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(6):526-30.
34. Hanak V, Munoz J, Teague J, Stanley A, Bittner V. Accuracy of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio for prediction of the low-density lipoprotein phenotype B. *Am J Cardiol*. 2004; 94(2):219-22.

35. Hsia SH, Pan D, Berookim P, Lee ML. A population-based, cross-sectional comparison of lipid-related indexes for symptoms of atherosclerotic disease. *Am J Cardiol.* 2006; 98(8):1047-52.
36. Sasaki J, Kita T, Mabuchi H, et al; J-LIT Study Group. Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low-dose simvastatin. *Circ J.* 2006; 70(7):810-4.
37. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). *Clin Biochem.* 2001; 34(7):583-8.
38. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C; Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004; 109(3):433-8.
39. Servais A, Giral P, Bernard M, Bruckert E, Deray G, Isnard Bagnis C. Is serum cystatin-C a reliable marker for metabolic syndrome? *Am J Med.* 2008; 121(5):426-32.

Table I – Demographic and Biochemical Data of Hypertensive Subjects (n=117).

Age (years)	53 (60 - 45)
Gender (M / F)	41 / 76
BMI (kg/m²)	27,97 (32,89 - 25,17)
Waist circumference (cm)	97,00 (102,00 - 88,50)
SBP (mmHg)	140 (150 - 130)
DBP (mmHg)	90 (97 - 80)
Cystatin c (mg/L)	0,89 (1,16 - 0,75)
Creatinine (mg/dl)	0,80 (1,00 - 0,70)
MDRD (ml/min/1,73m²)	85,79 (103,30 - 70,58)
TC (mg/dl)	207 (230 - 183)
TG (mg/dl)	168,00 (229,50 - 127,50)

BMI, Body Mass Index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC, Total Cholesterol; TG, Triglycerides.

Table II – Correlation of cystatin, creatinine and uric acid with microalbuminuria (Malb) and C-reactive protein (CRP) in essential hypertensive patients.

Variable	Pearson's correlation coefficient	p-value	Partial Pearson's correlation coefficient*	p-value
log malb				
Cystatin c	0,22356	0,0225	0,20969	0,0344
Creatinine	0,04801	0,6284	0,04566	0,6486
Uric Acid	-0,02284	0,8180	-0,01466	0,8837
log CRP				
Cystatin c	0,02724	0,7796	0,00418	0,9661
Creatinine	0,00791	0,9352	0,02059	0,8341
Uric Acid	0,04423	0,6494	0,06615	0,5005

* Adjusted for age and gender.

Table III – Correlation of cystatin c and creatinine with log TG/HDL and log LDL/HDL in essential hypertensive patients.

Variable	Pearson's correlation coefficient	p-value	Partial Pearson's correlation coefficient*	p-value
log TG/HDL				
Cistatina	0.176	0.067	0.177	0.069
Creatinina	0.137	0.153	0.070	0.471
log LDL/HDL				
Cistatina	-0.018	0.851	-0.032	0.743
Creatinina	0.076	0.429	0.038	0.699

TG, Triglycerides; HDL, High density lipoprotein; LDL, Low density lipoprotein. * Adjusted for age, gender and uric acid.

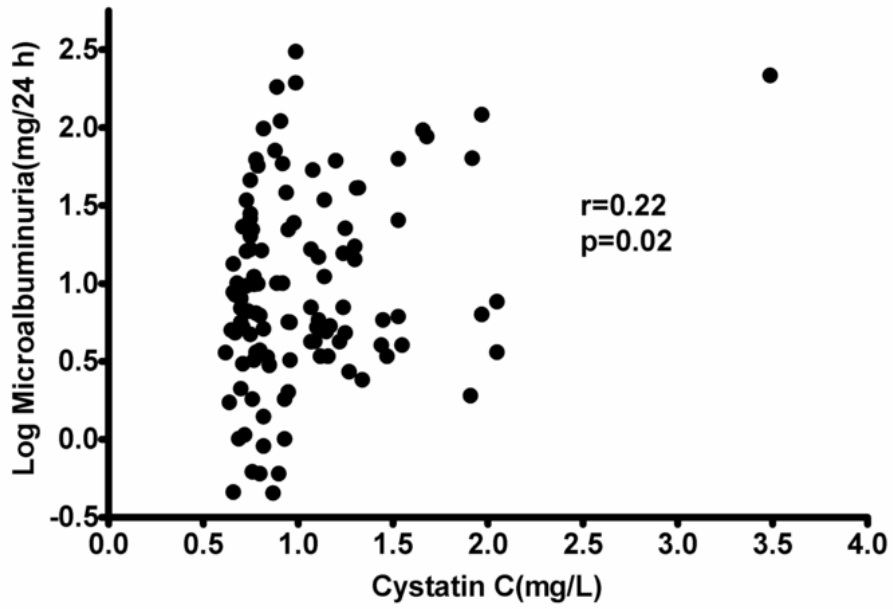


Figure 1 – Correlation between log microalbuminuria (mg/24h) and cystatin c (mg/L) in 117 hypertensive subjects.

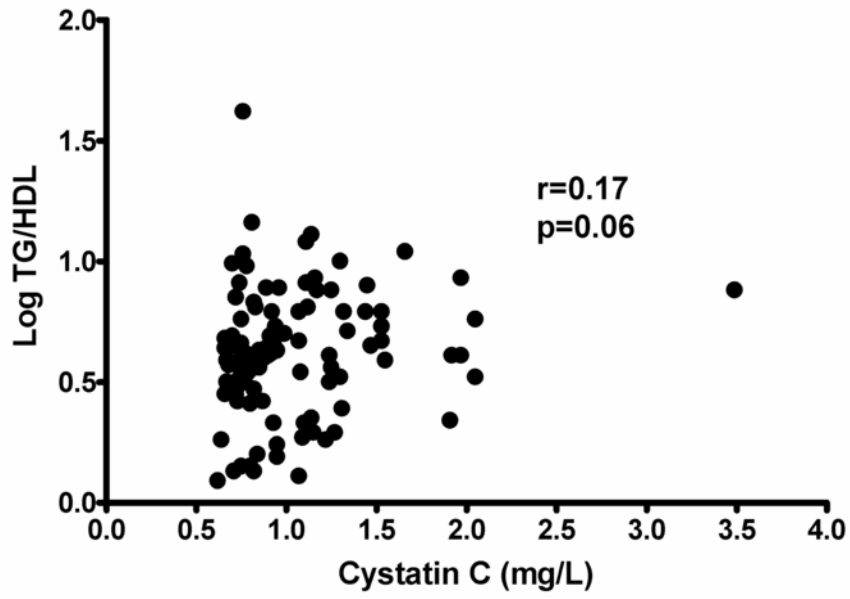


Figure 2 – Correlation between log TG/HDL and cystatin c (mg/L) in 117 hypertensive subjects.