

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

Francisco das Chagas Monteiro Junior

Universidade Federal do Maranhão

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

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

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

A cistatina C sérica (CC) é um novo marcador endógeno da função renal. Trata-se de um membro da superfamília dos inibidores das cisteíno-proteases, produzidas por todas as células nucleadas. Devido ao seu baixo peso molecular, é livremente filtrada através dos glomérulos renais e quase completamente reabsorvida e catabolizada nos túbulos, sem sofrer secreção tubular, características que a tornam mais sensível e acurada que a creatinina sérica na avaliação da função renal. Assim, o seu papel na aferição da filtração glomerular já está bem estabelecido na literatura.

No entanto, nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado associação entre esta proteína sérica e vários fatores e marcadores de risco cardiovascular estabelecidos, incidência de eventos coronarianos e insuficiência cardíaca, e, mais importante, o risco de morte cardiovascular, particularmente em idosos. Como a cistatina C é um inibidor natural de proteases elastolíticas, as quais se encontram aumentadas em processos degenerativos e inflamatórios como a aterosclerose, muitos autores têm argumentado que ela poderia funcionar como marcador direto do próprio processo aterogênico, justificando assim a sua associação com o risco cardiovascular, de maneira independente da função renal.

Entretanto, até a concepção da presente pesquisa, não estava esclarecido se a CC seria meramente um melhor marcador da função renal, a qual estaria verdadeiramente implicada no risco cardiovascular, ou se poderia ser considerada um marcador direto da aterosclerose, independentemente da função renal.

Assim, o estudo teve como objetivo principal correlacionar os níveis da CC, em pacientes hipertensos sem doença cardiovascular manifesta, com dois marcadores substitutos de aterosclerose subclínica ao mesmo tempo, quais sejam,

a espessura íntimo-medial carotídea (EIMC) e a dilatação mediada por fluxo de artéria braquial (DMF).

A pesquisa envolveu 103 pacientes hipertensos atendidos em uma liga universitária, selecionados por sorteio. Todos os participantes foram submetidos a anamnese e exame físico e amostras de sangue venoso foram coletadas para várias dosagens bioquímicas, incluindo glicose, creatinina, frações lipídicas, ácido úrico, proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-US) e fibrinogênio, além da CC. Foi também pesquisada a microalbuminúria em urina de 24 horas e determinada a função renal tanto pelo clearance de creatinina medido como pelas fórmulas de Cockcroft-Gault e Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD). Todos os participantes foram submetidos a ecocardiograma transtorácico, bem como a medida da EIMC e avaliação da DMF de artéria braquial utilizando-se equipamentos de ultrassom de alta resolução.

Foi pesquisada a associação entre níveis séricos de CC e inúmeras variáveis, incluindo idade, presença de diabetes mellitus, síndrome metabólica, tabagismo, sedentarismo, circunferência da cintura, índice de massa corporal, pressão arterial, frações lipídicas, glicemia, níveis séricos de hemoglobina glicosilada, uréia, creatinina, ácido úrico, fibrinogênio e proteína C-reativa de alta sensibilidade, clearance de creatinina medido e estimado pelas fórmulas de Cockcroft-Gault e MDRD, microalbuminúria, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, relação E/e' e índice de massa ventricular esquerda, além da EIMC e da DMF.

A população do estudo se caracterizou por uma média de idade de $57,49 \pm 11,7$ anos, leve predomínio do sexo feminino, função renal predominantemente normal e prevalência expressiva de dislipidemia, síndrome metabólica e hipertrofia ventricular esquerda.

Como esperado, a CC apresentou correlação significativa com todos os outros parâmetros da função renal. A correlação inversa entre a CC e o clearance de creatinina medido permaneceu significativa mesmo após o ajuste para idade, sexo, raça e índice de massa corporal. Também, como esperado, observou-se forte correlação inversa entre a EIMC e a DMF. No entanto, a CC não se correlacionou significativamente com nenhum destes marcadores nem com os marcadores inflamatórios PCR-US e fibrinogênio.

Por outro lado, a CC se correlacionou de forma significativa com a idade, microalbuminúria, o ácido úrico, a relação E/e' e o escore de Framingham. Após a análise de regressão linear múltipla, no entanto, apenas a correlação com o clearance de creatinina medido permaneceu significativa.

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

Comentários

O presente estudo transversal teve como objetivo primário correlacionar a cistatina C sérica com a espessura íntima-medial carotídea e a dilatação mediada por fluxo de artéria braquial, consideradas, respectivamente, marcadores estrutural e funcional de aterosclerose subclínica, bem como com fatores de risco tradicionais e marcadores inflamatórios. Os autores demonstraram que não houve correlação significativa da cistatina C com qualquer um destes marcadores. Após análise de regressão linear múltipla, apenas a correlação com o clearance de creatinina permaneceu significativa, tal como já demonstrado amplamente na literatura.

Trata-se de um tema que tem despertado grande interesse na literatura internacional nos últimos anos. O papel da cistatina C como marcador endógeno de filtração glomerular já está bem estabelecido, sendo considerada superior à

simples medida da creatinina plasmática. No entanto, inúmeros estudos, publicados nos últimos cinco anos, têm verificado associação significativa entre níveis séricos de cistatina C e vários desfechos cardiovasculares, inclusive mortalidade, sendo aventada a possibilidade de que esta associação poderia dever-se não apenas ao seu papel como marcador de função renal, sabidamente um preditor de risco cardiovascular, mas também a uma ligação direta com o processo aterosclerótico, já que esta proteína funciona como um potente inibidor natural de cisteinoproteases, enzimas que se encontram aumentadas no processo aterogênico. Assim, frente à persistência de controvérsias na literatura acerca do papel extra-renal da cistatina C como marcadora de risco cardiovascular, acredita-se que o resultado negativo desta pesquisa, ou seja, a demonstração de ausência de correlação entre a mesma e dois marcadores substitutos de aterosclerose analisados simultaneamente, tenha agregado evidência relevante para a elucidação desta questão, favorecendo a tese de que ela represente apenas um melhor marcador de função renal e esta, sim, é que estaria definitivamente implicada no risco cardiovascular, como já sabido.

Por fim, o estudo foi limitado por seu desenho transversal. Além disso, como foi avaliado um perfil específico de pacientes, os resultados não podem ser automaticamente extrapolados para a população geral. Em contrapartida, o trabalho apresenta alguns aspectos positivos que devem ser salientados. Trata-se do primeiro estudo a correlacionar a CC com estes dois marcadores de aterosclerose subclínica ao mesmo tempo em indivíduos sem doença cardiovascular manifesta. Além disso, a CC foi correlacionada também com marcadores inflamatórios, microalbuminúria em urina de 24 horas e índice de massa ventricular esquerda, além dos fatores de risco tradicionais, bem como foi adotado o clearance de creatinina medido, em vez do estimado, como referência na avaliação convencional da função renal.

Referências

1. Monteiro Junior FC, Ferreira PAM, Nunes JAT, Cunha Junior CP, Brito RL, Costa JH, Lima JRO, Lages JS, Salgado Filho N, Lima VC. Correlação entre a Cistatina C Sérica e Marcadores de Aterosclerose Subclínica em Pacientes Hipertensos. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(4):899-906