

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Andréa Camello Esteves Perrelli Valença

**Associação entre alterações cardíacas e taxa de filtração
glomerular estimada pela creatinina e cistatina C em pacientes
com doença renal crônica sob tratamento conservador**

Recife
2016

ANDRÉA CAMELLO ESTEVES PERRELLI VALENÇA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES CARDÍACAS E TAXA
DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA PELA
CREATININA E CISTATINA C EM PACIENTES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA SOB TRATAMENTO
CONSERVADOR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

Coorientadora: Prof. Dra. Lucila Maria Valente

Recife
2016

Catálogo na fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

- V152a Valença, Andréa Camello Esteves Perrelli.
Associação entre alterações cardíacas e taxa de filtração glomerular estimada pela creatinina e cistatina C em pacientes com doença renal crônica sob tratamento conservador / Andréa Camello Esteves Perrelli Valença. – 2016.
104 f.: il.; tab.; 30 cm.
- Orientador: Brivaldo Markman Filho.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Recife, 2016.
Inclui referências, apêndices e anexos.
1. Cistatina C. 2. Taxa de filtração glomerular. 3. Insuficiência renal crônica. 4. Ecocardiograma. I. Markman Filho, Brivaldo (Orientador). II. Título.
- 610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2016-252)

ANDRÉA CAMELLO ESTEVES PERRELLI VALENÇA

ASSOCIAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES CARDÍACAS E TAXA DE FILTRAÇÃO
GLOMERULAR ESTIMADA PELA CREATININA E CISTATINA C EM PACIENTES
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SOB TRATAMENTO CONSERVADOR

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco, como
requisito parcial para obtenção do título de
MESTRE em CIÊNCIAS DA SAÚDE.

Aprovado em: 31/08/2016

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Simone Cristina Soares Brandão (Presidente)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. José Maria Del Castilho (Examinador Externo)

Universidade de Pernambuco

Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof^a. Dr^a. Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE COORDENADOR

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

VICE-COORDENADOR

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

CORPO DOCENTE

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof^a Ângela Luiza Branco Pinto Duarte

Prof^o. Ary Gomes Filho

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof^o. Bruno Severo Gomes

Prof^a Cláudia Diniz Lopes Marques

Prof. Décio Medeiros Peixoto

Prof. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho

Prof^o. Emília Chagas Costa

Prof^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Hilton Justino de Oliveira

Prof. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira

Prof. José Ângelo Rizzo

Prof^a. Lucila Maria Valente

Prof. Lucio Villar Rabelo Filho

Prof^o. Marcelo Renato Gruerino

Prof^o. Marcelo Tavares Viana

Prof^o. Paulo Sérgio Ramos Araújo

Prof^a. Patrícia Érika de Melo Marinho

Prof^a Romualda Castro do Rêgo Barros

Prof. Sandro Gonçalves de Lima

Prof^a. Simone Cristina Soares Brandão

Aos meus pais, Miranda e Solange

Ao meu marido Demétrius

Ao meus filhos, Sofia e Mateus

Ao meu avô Álvaro

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho, pela disponibilidade e ajuda no projeto;

À minha coorientadora Profa. Dra. Lucila Maria Valente, pelos ensinamentos, orientações e incentivos desde os tempos da residência;

Aos meus pais, Solange e Miranda, pelo apoio, incentivo e carinho sempre;

Ao meu marido Demétrius, pelo carinho, amor e apoio nas horas de presença e de ausência;

Aos meus filhos Sofia e Mateus, pela alegria;

À minha irmã, Mariana, pela ajuda, mesmo distante;

À Luis Sette, pelo incentivo e amizade, além de sua dedicação e especial atenção nas revisões e sugestões do trabalho;

Aos pacientes que, sem os mesmos, o trabalho não seria concretizado;

À Carol e Marclébio, colegas de residência e de pós-graduação, pela ajuda e companheirismo na realização do trabalho;

Aos colegas de turma do mestrado 2014 do PPG-CCS da UFPE;

À Esmeralda e Cybelli, sempre solícitas e prestativas, partes fundamentais do PPG-CCS;

E a todos que contribuíram de maneira importante para realização deste estudo.

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) caracteriza-se por perda irreversível e progressiva da função renal, definida por redução da taxa de filtração glomerular (TFG) ou alteração renal estrutural. É bastante prevalente no Brasil e no mundo e está associada a alta morbimortalidade por doença cardiovascular (DCV). Apesar de ser a principal causa de mortalidade, a DCV nestes pacientes com frequência é subdiagnosticada e subtratada. Estudos mostram que a prevalência de alterações cardíacas aumenta a medida que ocorre declínio da função renal. A forma mais frequentemente utilizada para estimar a TFG é através da dosagem sérica da creatinina. No entanto, a cistatina C tem se sobressaído como marcador mais fidedigno por apresentar vantagens em relação à creatinina, como por exemplo, não sofrer influência de massa muscular, sexo ou idade. Entretanto, estudos sugerem que a TFG calculada pela combinação das medidas da creatinina e da cistatina C é mais precisa do que as medidas isoladas. O uso combinado destes marcadores pode ser útil para distinguir melhor os estágios de disfunção renal e, desta maneira, identificar mais precocemente a necessidade de estudo ecodopplercardiográfico para detecção de alterações cardíacas subclínicas estruturais e funcionais. Objetivou-se realizar um estudo de corte transversal em pacientes com DRC em tratamento conservador avaliando a TFG estimada pela creatinina, cistatina C e combinação de ambas e suas associações com alterações cardíacas. Os pacientes foram classificados em estágios da DRC, de acordo com as diretrizes do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* e com a TFG estimada, utilizando a equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, através das medidas séricas da creatinina e da cistatina C. Para critério de comparação os pacientes classificados em estágios 3a, 3b e 4 foram considerados grupo 1 e os pacientes do estágio 5, grupo 2. As alterações ecodopplercardiográficas avaliadas incluíram: disfunção diastólica, disfunção sistólica, alterações de geometria do ventrículo esquerdo (VE) e disfunção valvar. Foram avaliados 140 pacientes, em um único centro de referência em nefrologia, por um período de 6 meses. Quando a TFG foi estimada pela cistatina C, observou-se associação inversa entre o grau de disfunção renal e a presença de alteração de geometria do VE (45,4% no grupo 1 e 87,5% no grupo 2, $p = 0,028$) e disfunção valvar (8,3% no grupo 1 e 50 % no grupo 2, $p = 0,005$). Essa associação não foi observada quando a TFG foi estimada pela creatinina ou pela combinação de creatinina e cistatina C. Não houve associação entre o grau de disfunção renal e a presença de disfunção diastólica e disfunção sistólica. Concluiu-se que a TFG estimada pela combinação de creatinina e cistatina C não foi

superior ao uso isolado dos marcadores em prever alterações ecodopplercardiográficas em pacientes portadores de DRC em tratamento conservador.

Palavras-Chave: Cistatina C. Taxa de Filtração Glomerular. Insuficiência Renal Crônica. Ecocardiograma.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by irreversible and progressive loss of renal function with decreased glomerular filtration rate (GFR) or renal structural damage. CKD is a common disease in Brazil and worldwide and it is associated with high morbidity and mortality rates, mainly due to cardiovascular disease (CVD). Despite being the main cause of mortality among CKD patients, CVD is often underdiagnosed and undertreated. Several studies have shown that the prevalence of cardiac abnormalities increases as the renal function declines. GFR has been most frequently calculated with the dosage of serum creatinine. However, cystatin C has been considered as the most reliable GFR marker as it presents advantages over creatinine, since it is not influenced by muscle mass, sex, or age. Recent studies have shown that estimated GFR, calculated with a combination of creatinine and cystatin C, more accurately reflects measured GFR than either marker alone. This finding suggests that the combined use of these two markers may be useful to distinguish kidney dysfunction stages better than either marker alone, and subsequently, allowing the earlier identification for the need of a Doppler echocardiography performance test in order to detect subclinical cardiac structural and functional changes. Thus, a cross-sectional study was conducted in patients with CKD undergoing conservative treatment evaluating estimated GFR by the creatinine, cystatin C, and combination of both markers, and their association with cardiac changes. Patients were classified in the CKD stages, according to KDIGO guidelines (Kidney Disease improving Global Outcomes) and the GFR was estimated using the CKD-EPI equation (Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration) through serum measurements of creatinine and cystatin C. For comparison criteria patients classified in stages 3a, 3b and 4 were considered as group 1 and patients in stage 5 as group 2. The Doppler echocardiographic changes evaluated included: diastolic dysfunction, systolic dysfunction, left ventricular geometry abnormalities and valvular dysfunction. We evaluated 140 patients in a single center of reference in nephrology, for a 6 months period. When GFR was estimated by cystatin C, we observed an inverse association between the degree of renal dysfunction and the presence of left ventricular geometry change (45.4% in group 1 and 87.5% in group 2, $p = 0.028$) and valvular dysfunction (8.3% in group 1 and 50% in group 2, $p = 0.005$). This association was not observed when GFR was estimated by creatinine or the combination of creatinine and cystatin C. There was no association between the degree of renal dysfunction and diastolic dysfunction or systolic dysfunction. It was concluded that the GFR estimated by combining creatinine and cystatin C was not greater than the isolated use

of markers to predict cardiac changes in patients with CKD undergoing conservative treatment.

Key words: Cystatin C. Glomerular Filtration Rate. Renal Insufficiency Chronic. Echocardiography.

LISTA DE TABELAS

REFERENCIAL TEÓRICO

- Tabela 1 – Definição da doença renal crônica estabelecida pelo *Kidney Disease - Improving Global Outcomes*, 2013 22
- Tabela 2 – Classificação da doença renal crônica em estágios estabelecida pelo *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, 2012 23

ARTIGO ORIGINAL 1

- Tabela 1 – Perfil amostral das características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador. 57
- Tabela 2 – Perfil amostral das variáveis ecodopplercardiográficas nos pacientes com doença renal crônica. 58
- Tabela 3 – Comparação dos achados ecodopplercardiográficos com a TFG cistatina C, TFG creatinina e TFG creatinina + cistatina C 59

ARTIGO ORIGINAL 2

- Tabela 1 – Sample profile of epidemiologic characteristics and clinical characteristics of the patients with chronic renal disease under conservative treatment 72
- Tabela 2 – Proportion of patients at each stage of chronic kidney disease in accordance with the equations to estimate glomerular filtration rate using creatinine and cystatin C 73
- Tabela 3 – Comparison of the findings of the Doppler echocardiography study with the classification of the glomerular filtration rate estimated by creatinine 74
- Tabela 4 - Comparison of the findings of the Doppler echocardiography study with the classification of the glomerular filtration rate estimated by the cystatin C 74

LISTA DE FIGURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1 – Taxa de mortalidade geral e eventos cardiovasculares de acordo com a estimativa da taxa de filtração glomerular 24

Figura 2 – Alterações cardíacas e suas consequências na doença renal crônica 25

ARTIGO ORIGINAL 2

Figura 1 – Distribution of frequency of ventricular geometry according to the classification of chronic kidney disease by cystatin C and creatinine 75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ang II – Angiotensina II

CCS – Centro de ciências da saúde

Cis – Cistatina C

CEP – Comitê de ética e pesquisa

Cr – Creatinina

CKD–EPI - *Chronic kidney disease - epidemiology collaboration*

CV - Cardiovascular

DCV – Doença cardiovascular

DM – *Diabetes mellitus*

DRC - Doença renal crônica

DTPA-T^{99m} - Ácido dietilenotriaminopenta-acético-tecnécio – 99 metaestável

EDTA - Ácido etilenodiaminotetra-acético

ET -1 – Endotelina -1

FAV – Fístula arteriovenosa

FE – Fração de ejeção

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HC-UFPE – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco

HVE – Hipertrofia de ventrículo esquerdo

IC – Insuficiência cardíaca

IMC –Índice de massa corpórea

KDIGO - *Kidney disease improving global outcomes*

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

PTH – Paratormônio

RMC – Ressonância magnética cardíaca

RNA_m – Ácido ribonucleico mensageiro

SCR – Síndrome cardiorrenal

SNS – Sistema nervoso simpático

SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

SUS – Sistema único de saúde

TSH – Hormônio tireoestimulante

TFG - Taxa de filtração glomerular

TRS – Terapia renal substitutiva (hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal)

UFPE - Universidade Federal de Pernambuco

UFRPE – Universidade Federal Rural de Pernambuco

VE – Ventrículo esquerdo

VR – Valor de referência

LISTA DE UNIDADES

g/m^2 – Grama por metro quadrado

kDa - Quilo Dalton

Kg - Quilogramas

Kg/m^2 – Quilograma por metro quadrado

mg - Miligrama

mg/dL - Miligrama por decilitro

mL - Mililitro

mL/min/m^2 - Mililitro por minuto por metro quadrado

mL/min - Mililitro por minuto

mmHg – Milímetro de mercúrio

ms – Milissegundo

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	18
2. REFERENCIAL TEÓRICO	22
3. JUSTIFICATIVA	30
4. OBJETIVOS	32
4.1 OBJETIVO GERAL	32
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
5. HIPÓTESES	33
6. MÉTODOS	34
6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	35
6.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	36
6.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO	36
6.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	36
6.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	36
6.4 DEFINIÇÕES DE TERMOS E CATEGORIZAÇÃO DE VARIÁVEIS	37
6.5 COLETAS DE DADOS E AVALIAÇÃO CLÍNICA	42
6.6 ANÁLISES ESTATÍSTICA	43
6.7 ASPECTOS ÉTICOS	43
7. ARTIGO ORIGINAL	45
7.1 ARTIGO ORIGINAL A estimativa da taxa de filtração glomerular baseada na combinação da creatinina e cistatina C não é superior as medidas isoladas em predir alterações cardíacas em pacientes renais crônicos sob tratamento conservador	45
7.2 ARTIGO ORIGINAL Glomerular filtration rate estimated by the cystatin C is better than creatinine in predicting abnormal ventricular geometry in patients with chronic kidney disease	60
8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
REFERENCIAS	78
APÊNDICES	
Apêndice 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	85
Apêndice 2 – FICHA DE AVALIAÇÃO	88
Apêndice 3 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO À CLINICAL CARDIOLOGY	89
ANEXOS	
Anexo 1 - EQUAÇÕES PARA O CÁLCULO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR	91
Anexo 2 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	93
Anexo 3 – INSTRUÇÕES PARA PUBLICAÇÃO NO JORNAL BRASILEIRO DE NEFROLOGIA	94
Anexo 4 – INSTRUÇÕES PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA CLINICAL CARDIOLOGY	100

1. APRESENTAÇÃO

A incidência de doença renal crônica (DRC) tem aumentado mundialmente (HAMER; EL NAHAS, 2006). Análises de dados em todo o mundo permitem afirmar ser a doença uma epidemia e um problema de saúde pública (LUGON, 2008).

Apesar de a doença cardiovascular (DCV) ser a principal causa de mortalidade nos pacientes com DRC, com frequência ela é subdiagnosticada e subtratada. Estudos epidemiológicos, envolvendo grande número de participantes, evidenciaram que o aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular está presente desde as fases iniciais da DRC (CORESH et al., 2003; CULLETON et al., 1999; GARG et al., 2002; SARNAK et al., 2002).

Alterações cardíacas estruturais e funcionais são frequentemente diagnosticadas através do ecodopplercardiograma transtorácico, um exame relativamente simples e de baixo custo. A presença de alterações estruturais e funcionais do ventrículo esquerdo (VE) são bons preditores de eventos cardiovasculares em pacientes com DRC e estão associados ao declínio da função renal (CHEN et al., 2011; FARSHID et al., 2013; PAOLETTI et al., 2011).

Uma limitação importante dos estudos envolvendo pacientes com DRC é a heterogeneidade na forma de estimar a função renal. A forma mais frequentemente utilizada para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG) é através de equações matemáticas utilizando a creatinina como biomarcador. Novas equações e biomarcadores continuam a ser pesquisados com o objetivo de estimar com mais precisão a TFG (HEWITT; DEAR; STAR, 2004).

A cistatina C, uma proteína de baixo peso molecular, tem se sobressaído como marcador de TFG. Por ser um inibidor importante da cisteína protease, a cistatina C participa no equilíbrio de produção e degradação da matriz extracelular e possui bioatividade em diversos tecidos, incluindo o miocárdio (BENGTSSON; NILSSON; JOVINGE, 2008; TAGLIERI; KOENIG; KASKI, 2009).

A cistatina C tem-se mostrado como marcador mais fidedigno da função renal, quando comparado à creatinina, e vários estudos têm demonstrado que a TFG calculada com a combinação de ambos marcadores é mais precisa do que o uso isolado deles (INKER et al., 2012; SCHAEFFNER et al., 2012; TEO et al., 2012).

Desta forma, decidiu-se realizar um estudo para avaliar a associação entre alterações cardíacas e a TFG estimada pela creatinina e a cistatina C em pacientes com DRC em tratamento conservador. O intuito era responder a pergunta “A TFG calculada pela combinação das medidas da creatinina e cistatina C é mais precisa do que a creatinina ou

cistatina C isoladas em prever alterações cardíacas em pacientes com DRC em tratamento conservador?” O objetivo geral desta dissertação foi avaliar a associação de alterações cardíacas com a TFG estimada por meio de equações utilizando creatinina, cistatina C e a combinação de ambas. Os objetivos específicos foram descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com DRC em tratamento conservador; verificar a proporção de pacientes em cada categoria de DRC (3a, 3b, 4 e 5) baseado nas equações de TFG creatinina, TFG cistatina C e TFG creatinina + cistatina C; descrever a prevalência de fatores de riscos cardiovasculares (CV) tradicionais; e avaliar a associação entre disfunção diastólica, disfunção sistólica, alterações geométricas do VE e disfunção valvar com a TFG estimada por meio de equações utilizando creatinina, cistatina C e a combinação de ambas.

Esta dissertação de mestrado será apresentada em forma de capítulos. No primeiro constará o referencial teórico, justificativa, objetivos e hipóteses da pesquisa, no segundo capítulo, a metodologia empregada na pesquisa, no terceiro capítulo serão apresentados os resultados sob a forma de artigos e o quarto a conclusão e as considerações finais.

O primeiro artigo intitulado: *“A estimativa da taxa de filtração glomerular baseada na combinação da creatinina e cistatina C não é superior as medidas isoladas em prever alterações cardíacas em renais crônicos sob tratamento conservador”* será submetido como artigo original para o Jornal Brasileiro de Nefrologia. Neste artigo o objetivo foi avaliar se existe superioridade entre a associação da TFG estimada utilizando creatinina e cistatina C em relação a estas isoladas na identificação de alterações cardíacas em pacientes com DRC em tratamento conservador. O segundo artigo intitulado: *“Glomerular filtration rate estimated by the cystatin C is better than creatinine in predicting abnormal ventricular geometry in patients with chronic kidney disease”* foi submetido como artigo original para a revista *Clinical Cardiology*, fator de impacto 2.586. Neste artigo o objetivo foi avaliar a TFG estimada pela creatinina e cistatina C e a presença de alterações da geometria do VE em pacientes com DRC em tratamento conservador.

Ao final da dissertação foram realizadas considerações sobre o uso da cistatina C e da creatinina em subgrupos de pacientes portadores de DRC em tratamento conservador, assim como sugestões para estudos futuros.

REFERÊNCIAS

- BENGTSSON, E.; NILSSON, J.; JOVINGE, S. Cystatin C and cathepsins in cardiovascular disease. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, v. 13, p. 5780–6, jan. 2008.
- CHEN, S.-C. et al. Echocardiographic parameters are independently associated with rate of renal function decline and progression to dialysis in patients with chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, v. 6, n. 12, p. 2750–8, dez. 2011.
- CORESH, J. et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 41, n. 1, p. 1–12, jan. 2003.
- CULLETON, B. F. et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney international*, v. 56, n. 6, p. 2214–9, dez. 1999.
- FARSHID, A. et al. Diastolic function is a strong predictor of mortality in patients with chronic kidney disease. *n. May 2007*, p. 2–7, 2013.
- GARG, A. X. et al. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney international*, v. 61, n. 4, p. 1486–94, abr. 2002.
- HAMER, R. A.; EL NAHAS, A. M. The burden of chronic kidney disease. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 332, n. 7541, p. 563–4, 11 mar. 2006.
- HEWITT, S. M.; DEAR, J.; STAR, R. A. Discovery of protein biomarkers for renal diseases. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, v. 15, n. 7, p. 1677–89, jul. 2004.
- INKER, L. A. et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England journal of medicine*, v. 367, n. 1, p. 20–9, 5 jul. 2012.
- LUGON, J. R. Chronic Kidney Disease in Brazil : A Public Health Problem. p. 2007–2010, 2008.
- PAOLETTI, E. et al. Is left ventricular hypertrophy a powerful predictor of progression to dialysis in chronic kidney disease? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, v. 26, n. 2, p. 670–7, fev. 2011.
- SARNAK, M. J. et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clinical nephrology*, v. 57, n. 5, p. 327–35, maio 2002.
- SCHAEFFNER, E. S. et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Annals of internal medicine*, v. 157, n. 7, p. 471–81, 2 out. 2012.
- TAGLIERI, N.; KOENIG, W.; KASKI, J. C. Cystatin C and cardiovascular risk. *Clinical chemistry*, v. 55, n. 11, p. 1932–43, nov. 2009.
- TEO, B. W. et al. Estimating glomerular filtration rates by use of both cystatin C and standardized serum creatinine avoids ethnicity coefficients in Asian patients with chronic kidney disease. *Clinical chemistry*, v. 58, n. 2, p. 450–7, fev. 2012.

CAPÍTULO I: **REFERENCIAL TEÓRICO**

2. REFERENCIAL TEÓRICO

DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal crônica (DRC) se caracteriza por perda progressiva e irreversível da função renal. É definida pela presença por mais de três meses de um dos critérios descritos na **Tabela 1** (EKNOYAN; LAMEIRE; ECKARDT, 2013).

Tabela 1. Definição da doença renal crônica estabelecida pelo *Kidney Disease - Improving Global Outcomes* 2013 - critérios 1 ou 2 por > 3 meses, podendo ser concomitantes.

Critério 1 Marcadores de dano renal (um ou mais)	- Albuminúria $\geq 30\text{mg}/24$ horas ou relação albumina/creatinina urinária $\geq 30\text{mg/g}$ - Alterações em sumário de urina - Alterações eletrolíticas devido à tubulopatia - Anormalidades detectadas pela histologia - Anormalidades estruturais detectadas por exames de imagem - História de transplante renal
Critério 2 Redução da taxa de filtração glomerular (TFG)	$\text{TFG} < 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$

A etiologia da DRC varia de acordo com a área geográfica. Nos países desenvolvidos, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes *mellitus* (DM) são as causas mais frequentes de DRC, especialmente em idosos. Em outros países, outras causas podem ser tão frequentes como HAS e DM como, por exemplo, glomerulopatia no leste Asiático (EKNOYAN; LAMEIRE; ECKARDT, 2013). No Brasil, a principal causa de DRC é a HAS (34%), seguida de DM (29%) e glomerulopatia (13%) (SESSO et al., 2014). A prevalência da doença é crescente no Brasil e no mundo, podendo chegar a 10% da população geral (GANSEVOORT et al., 2013).

A DRC é uma importante causa de morbimortalidade global, devido, principalmente, à doença cardiovascular (DCV) (CONSOLIM-COLOMBO, 2008; FOLEY; PARFREY; SARNAK, 1998). Mesmo em estágios iniciais da DRC, o risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais atribuídos diretamente a doença renal aumenta substancialmente

(EKNOYAN; LAMEIRE; ECKARDT, 2013). A mortalidade por causa cardiovascular é 10 a 20 vezes mais comum em pacientes com DRC quando comparados à população geral (LOIRAT et al., 1994).

As diretrizes atuais classificam a DRC em cinco estágios de acordo com a TFG. Na prática clínica, é mais frequentemente estimada por equações matemáticas, através de medidas antropométricas, sexo, raça, idade e creatinina sérica (**Tabela 2**) (EKNOYAN; LAMEIRE; ECKARDT, 2013).

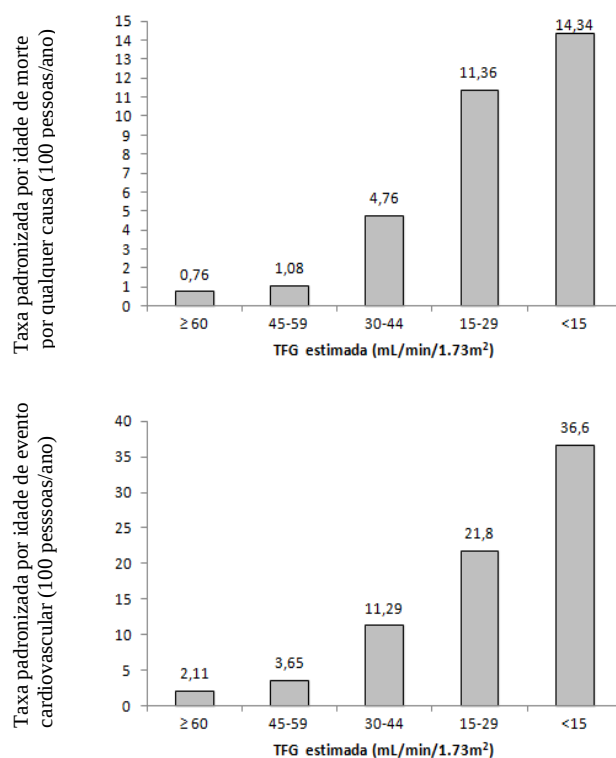
Tabela 2. Classificação da doença renal crônica em estágios estabelecida pelo *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, 2012

Estágio	TFG (mL/min/1,73m ²)
1	≥ 90
2	60-89
3a	45-59
3b	30-44
4	15-29
5	< 15 ou em TRS

TRS – Terapia renal substitutiva

Esta classificação, estabelecida em 2012 pela *National Kidney Foundation* e publicada em suas diretrizes *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), é amplamente utilizada e serve como alicerce para avaliação, estratificação de risco e acompanhamento dos pacientes com DRC. Também auxilia em tomada de decisões terapêuticas importantes como: início de diálise, encaminhamento para transplante renal, acompanhamento nutricional e no manejo clínico das complicações da DRC, como: anemia, doença óssea e hipertensão, entre outras (EKNOYAN; LAMEIRE; ECKARDT, 2013). A mortalidade destes pacientes é diretamente proporcional à progressão da DRC em seus diversos estágios, conforme a queda da TFG (**Figura 1**) (KEITH et al., 2004).

Figura 1. Taxa de mortalidade geral e eventos cardiovasculares de acordo com a estimativa da taxa de filtração glomerular (GO et al., 2004)



DRC E DOENÇA CARDIOVASCULAR

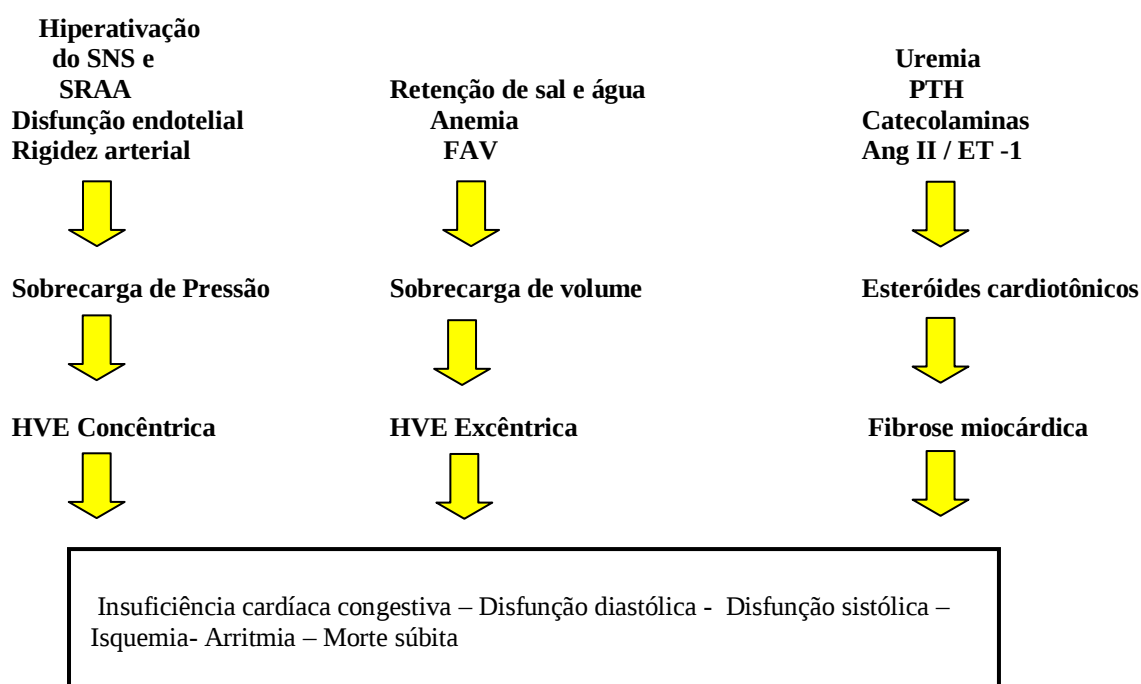
Pacientes com DRC apresentam, frequentemente, inúmeros fatores de risco tradicionais e não tradicionais para o desenvolvimento de DCV (SHLIPAK et al., 2005). Dentre os fatores de risco tradicionais, a HAS, o DM, a dislipidemia e a senilidade são altamente prevalentes em populações com DRC (FOLEY; WANG; COLLINS, 2005; MUNTNER et al., 2005; SARNAK et al., 2003). Os fatores de risco não tradicionais são mais evidentes quando a DRC encontra-se em estágios mais avançados e incluem: retenção de toxinas urêmicas, anemia, níveis elevados de citocinas inflamatórias, anormalidades no metabolismo mineral ósseo e a presença do estado de desnutrição-inflamação (KAYSEN; EISERICH, 2004)(BECKER et al., 2005).

O termo síndrome cardiorrenal (SCR) foi introduzido recentemente numa tentativa de enfatizar a forte interação entre os sistemas cardiovascular e renal. Além disso, permitiu expandir o conhecimento sobre sua patogenia, prevenção e potencial tratamento (RONCO et al., 2010). A definição engloba diferentes síndromes, todas envolvendo o coração e o rim, na qual a disfunção aguda ou crônica de um órgão pode induzir disfunção aguda ou crônica do

outro. A SCR tipo 4 é caracterizada pela disfunção renal crônica levando a DCV e consequente aumento de mortalidade (HOUSE et al., 2010).

A DRC está associada a aumento da incidência de insuficiência cardíaca (IC) e, por conseguinte, aumento da mortalidade cardiovascular (KOTTGEN et al., 2007). Os mecanismos que conduzem às alterações cardíacas nos pacientes com DRC estão representados na **Figura 2**. Neste contexto, as alterações cardíacas estruturais e funcionais são consequência da sobrecarga de volume, níveis pressóricos elevados e ativação de sistemas neuro-hormonais presentes na DRC. Estas alterações ocasionam modificações estruturais e funcionais que culminam com apoptose dos miócitos cardíacos e fibrose com consequente IC e eventos cardiovasculares (CHEN et al., 2011).

Figura 2. Alterações cardíacas e suas consequências na doença renal crônica. (PATEINAKIS; PAPAGIANNI, 2011)



Ang II: angiotensina II; ET-1: endotelina -1; FAV: fístula arteriovenosa; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; PTH: paratormônio; SNS: sistema nervoso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

ALTERAÇÕES CARDÍACAS FUNCIONAIS

Atualmente, a ressonância magnética cardíaca (RMC) é aceita como padrão ouro de exame não-invasivo para avaliar a morfologia (volume e massa de VE) e função cardíaca (fração de ejeção e débito cardíaco) (PENNELL et al., 2004). No entanto, existem várias limitações para o uso da RMC, como alto custo e não portabilidade (FLETT et al., 2009). Além disso, embora o risco de toxicidade pelo gadolínio em pacientes com DRC seja raro, a possível complicação com fibrose sistêmica nefrogênica é preocupante (BENNETT et al., 2012; PERAZELLA, 2009).

O ecodopplercardiograma consiste em um exame simples, de baixo custo e capaz de avaliar a função e estrutura cardíaca. Embora seja um exame operador-dependente, ao longo dos últimos anos a precisão das medidas tem se correlacionado com os achados histológicos com ampla validação em estudos epidemiológicos (LIU et al., 2015).

A disfunção diastólica do VE é uma das alterações cardíacas vistas ao ecodopplercardiograma mais frequente entre os pacientes com DRC. Ela pode estar presente desde os estágios iniciais da doença e está associada ao desenvolvimento de IC subsequente e aumento do risco de mortalidade (FARSHID et al., 2013; OTSUKA et al., 2009). Estudos mostram alteração da velocidade do Doppler tissular em praticamente todos os pacientes com DRC, sugerindo presença de doença cardíaca subclínica (RAKHIT et al., 2007). O estudo desenvolvido por Park *et al* avaliou 3.939 pacientes portadores de DRC estágios 2 a 4 e a prevalência de disfunção diastólica foi de 71% (PARK et al., 2012).

A maioria dos pacientes com DRC apresentam função sistólica preservada quando avaliados pelo ecodopplercardiograma convencional (CHEN et al., 2011; HAYASHI et al., 2006). No entanto, estudos recentes que utilizaram *splecke tracking* em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) normais identificaram que o *strain* longitudinal global e circunferencial estavam reduzidos em pacientes com DRC quando comparados ao controle (LIU et al., 2011; YAN et al., 2011). Apesar da disfunção sistólica ser pouco prevalente, estudo desenvolvido por Ahmed *et al.* identificaram aumento de mortalidade entre os pacientes com DRC com FEVE reduzida (AHMED et al., 2007).

,

ALTERAÇÕES CARDÍACAS ESTRUTURAIS

Assim como a disfunção sistólica e diastólica, a hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) é reconhecida também como um dos fatores de risco mais importantes para a mortalidade cardiovascular, principalmente nos pacientes com DRC (ZOCCALI et al., 2001). A HVE é uma das alterações cardíacas estruturais mais frequentes em pacientes com DRC e pode estar presente desde as fases iniciais da doença (ASP et al., 2015; FRIED et al., 2003). A prevalência de HVE em pacientes com DRC aumenta proporcionalmente com a diminuição da TFG (MIDDLETON; PARFREY; FOLEY, 2001; PAOLETTI et al., 2005). Em estudo transversal realizado em pacientes com DRC, foi encontrado 32% de HVE nos pacientes com $\text{TFG} \geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ contra 75% nos pacientes com $\text{TFG} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (PARK et al., 2012).

O acometimento valvar também é frequente em pacientes com DRC (FOX et al., 2006, 2004b). Estudos mostram que na população geral a calcificação do anel mitral é capaz de prever fibrilação atrial (ARONOW; SCHWARTZ; KOENIGSBERG, 1987; FOX et al., 2004a), acidente vascular cerebral (BENJAMIN et al., 1992) e aumento de morbidade e mortalidade cardiovascular (FOX et al., 2003; GARDIN et al., 2001). De maneira semelhante, esclerose de valva aórtica também está associada ao aumento de morbimortalidade cardiovascular (OTTO et al., 1999). Uma vez que a DRC está associada tanto ao aumento de risco cardiovascular (ANAVEKAR et al., 2004; CULLETON et al., 1999; GO et al., 2004) quanto à calcificação valvar (MAHER et al., 1987; RITSCHARD; BLUMBERG; JENZER, 1987; VARMA et al., 2005; WANG et al., 2003) é plausível que um dos mecanismos pelos quais a DRC aumenta o risco cardiovascular seja por meio da calcificação valvar.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

A TFG é definida como o volume de plasma que pode ser completamente depurado de uma determinada substância pelos rins em uma unidade de tempo. O padrão ouro para determinar a TFG é a medida do *clearance* de uma substância exógena, tais como inulina, iotolamato – I^{125} , ácido etilenodiaminotetra-acético – Cr^{51} (EDTA – Cr^{51}), ácido dietilenotriaminopenta-acético- $\text{Tc}^{99\text{m}}$ (DTPA- $\text{Tc}^{99\text{m}}$) e iohexol (BOSTOM; KRONENBERG; RITZ, 2002). Estas técnicas, no entanto, são trabalhosas e dispendiosas e requerem a administração de substâncias exógenas e que torna incompatível a monitorização de rotina (SAYEGH, 2006). Portanto, a estimativa da TFG realizada através da medida sérica de

marcadores endógenos é o método clínico padrão para avaliação da função renal (EKNOYAN; LAMEIRE; ECKARDT, 2013; LEVEY, 2002).

A creatinina é o marcador biológico mais utilizado para estimar a TFG por meio de fórmulas matemáticas (MILLER, 2008). É uma substância livremente filtrada pelos glomérulos e não é nem reabsorvida nem metabolizada pelo rim. No entanto, aproximadamente 10 a 40 por cento da creatinina urinária é derivada de secreção pelos túbulos proximais (SHEMESH et al., 1985).

A creatinina sérica como marcador da DRC é falha em algumas situações como nos pacientes com extremos de peso, devido à interferência da massa muscular, e nos casos de disfunção da tireoide. A diminuição da depuração da creatinina e, eventualmente, o aumento da liberação de creatinina pelas células musculares parecem ser responsáveis por níveis de creatinina sérica elevados observados em pacientes com hipotireoidismo (KREISMAN; HENNESSEY, 1999; VERHELST et al., 1997). Em contraste, a diminuição dos níveis de creatinina no soro podem ser encontrados em pacientes com hipertireoidismo (FORD et al., 1989; VERHELST et al., 1997).

É bem reconhecido que os determinantes da creatinina sérica não relacionados à TFG, incluindo massa muscular, dieta e atividade física podem confundir a associação entre a TFG e desfechos clínicos (OTERDOOM et al., 2009).

A cistatina C foi identificada pela primeira vez em 1961 no líquido cefalorraquidiano humano. Consiste em uma proteína não-glicosilada de baixo peso molecular pertencente a superfamília de inibidores da cisteína protease (BRZIN et al., 1984). A cistatina C é uma proteína secretória e pode ser encontrada em altas concentrações no líquido cefalorraquidiano, sangue, saliva e sêmen. É constantemente transcrita e expressa em todas as células nucleadas (OZDEN et al., 2010).

O *clearance* da cistatina C depende exclusivamente do rim e, devido ao seu baixo peso molecular (13,3kDa) e carga positiva, a cistatina C é livremente filtrada pelos glomérulos e não sofre secreção nem reabsorção pelos túbulos renais (BRIGUORI et al., 2010). A cistatina C é relativamente estável e sua concentração sérica independe de idade, sexo, raça e nutrição (TROF et al., 2006). Portanto, a cistatina C tem se sobressaído como marcador mais fidedigno de estimativa da TFG quando comparado à creatinina (SHLIPAK et al., 2013).

Determinantes da cistatina C não relacionados à TFG também existem, entretanto, em menor proporção quando comparados à creatinina (STEVENS et al., 2009). Existe a hipótese de que obesidade, inflamação e diabetes aumentem os níveis séricos de cistatina C

(ANDERSON et al., 2012; MATHISEN et al., 2011; RULE et al., 2013). Por outro lado, também foram observadas mudanças da dosagem de cistatina C em pacientes com disfunção da tireóide. Os níveis séricos de cistatina C foram significativamente menores no hipotireoidismo e maiores no hipertireoidismo em comparação com o estado de eutireoidismo (FRICKER; WIESLI; BRÄNDLE, 2003).

A cistatina C, adicionalmente, pode ser utilizada na avaliação de eventos clínicos adversos e pode ser superior à creatinina como preditor de mortalidade e evento cardiovascular (ASTOR et al., 2009). A cistatina C, por ser um inibidor importante da cisteína protease, participa no equilíbrio de produção e degradação da matriz extracelular e possui bioatividade em diversos tecidos, incluindo o miocárdio (BENGTSSON; NILSSON; JOVINGE, 2008; TAGLIERI; KOENIG; KASKI, 2009).

Estudo envolvendo camudongos e humanos verificou que o RNAm da cistatina C estava significativamente aumentado no miocárdio do VE de camudongos e seres humanos com HVE induzida por hipertensão. O mesmo aumento não foi encontrado no miocárdio de camudongos e humanos com insuficiência cardíaca induzida por hipertensão, indicando que a cistatina C pode desempenhar um papel importante nas alterações cardíacas estruturais e funcionais (CHENG et al., 2006).

Interessante ressaltar que a combinação das medidas da creatinina sérica e da cistatina C é mais acurada do que o uso isolado de um dos marcadores para estimativa da TFG (INKER et al., 2012; STEVENS et al., 2008). O uso combinado destes marcadores pode ser útil para distinguir melhor os estágios de disfunção renal e, desta maneira, identificar mais precocemente a necessidade de estudo ecodopplercardiográfico para detecção de alterações cardíacas subclínicas estruturais e funcionais. Associação de alterações cardíacas e medidas da TFG baseada na creatinina sérica (TGFcr), cistatina C (TFG cis) e a combinação de ambas (TFG cr + cis) ainda não foi estudada.

Portanto, o presente estudo tem a finalidade de avaliar a associação da TFG estimada por equações que utilizam creatinina, cistatina C e ambas com a presença de alterações cardíacas em pacientes com DRC em tratamento conservador acompanhados no serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

3. JUSTIFICATIVA

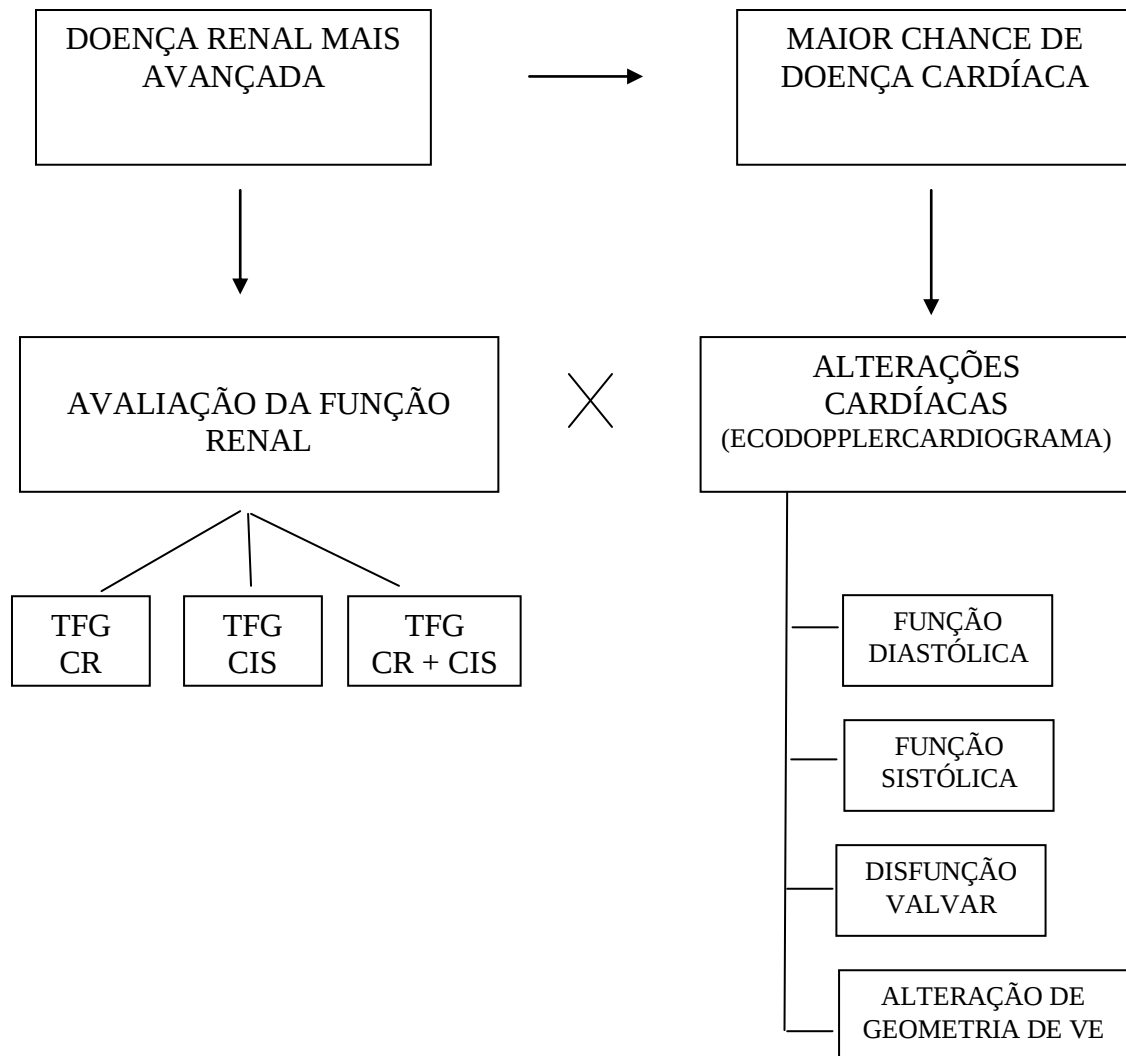
A DCV apresenta elevada prevalência nos pacientes com DRC, sendo a principal causa de mortalidade nestes pacientes. Já está bem estabelecida que a mortalidade é diretamente proporcional ao estágio da DRC.

O ecodopplercardiograma transtorácico é utilizado como primeira ferramenta para avaliação da estrutura e função cardíaca. É um exame disponível, de baixo custo e que não necessita de uso de contraste ou exposição à radiação ionizante. Muitos estudos mostram que existe associação entre a TFG e a presença de alterações cardíacas em pacientes com DRC (GROMADZIŃSKI; PRUSZCZYK, 2014; MIDDLETON; PARFREY; FOLEY, 2001; PAOLETTI et al., 2005; PARK et al., 2012).

No entanto, a identificação do marcador ideal para estimativa da TFG é questão frequente de estudo, visto que a creatinina sofre influência de fatores não relacionados à TFG, como massa muscular, sexo e idade; e de fatores relacionados à TFG por não ser totalmente filtrado e sofrer secreção e reabsorção tubular. A cistatina C tem sido apontada como marcador mais fidedigno da TFG quando comparada à creatinina. Além de estimar com mais precisão a função renal, a dosagem sérica da cistatina C tem se mostrado superior à creatinina em prever mortalidade e evento cardiovascular (PERALTA et al., 2011; SHLIPAK et al., 2005b, 2013). Possivelmente, ao inibir a cisteína protease, a cistatina C desregula o equilíbrio entre a produção e a degradação de matriz extracelular, podendo ser marcador de dano estrutural do miocárdio.

A combinação das medidas da creatinina sérica e da cistatina C é mais precisa do que o uso isolado de um dos marcadores para estimativa da TFG. Entretanto, não está bem estabelecido na literatura se essa combinação é útil na identificação de alterações cardíacas nos pacientes portadores de DRC em tratamento conservador.

MODELO TEÓRICO



4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral:

- Avaliar a associação de alterações cardíacas com a TFG estimada por meio de equações utilizando creatinina, cistatina C e a combinação de ambas.

4.2 Objetivos Específicos:

- Descrever as características clínicas (comorbidades e hábitos) e epidemiológicas (sexo, raça, idade) de pacientes renais crônicos em tratamento conservador.
- Verificar a proporção de pacientes em cada categoria de DRC (3a, 3b, 4 e 5) baseado nas equações de TFG cr, TFG cis e TFG cr + cis.
- Avaliar a associação entre disfunção diastólica, disfunção sistólica, alterações geométricas do VE e disfunção valvar com a TFG estimada por meio de equações utilizando creatinina, cistatina C e a combinação de ambas.

5. HIPÓTESES

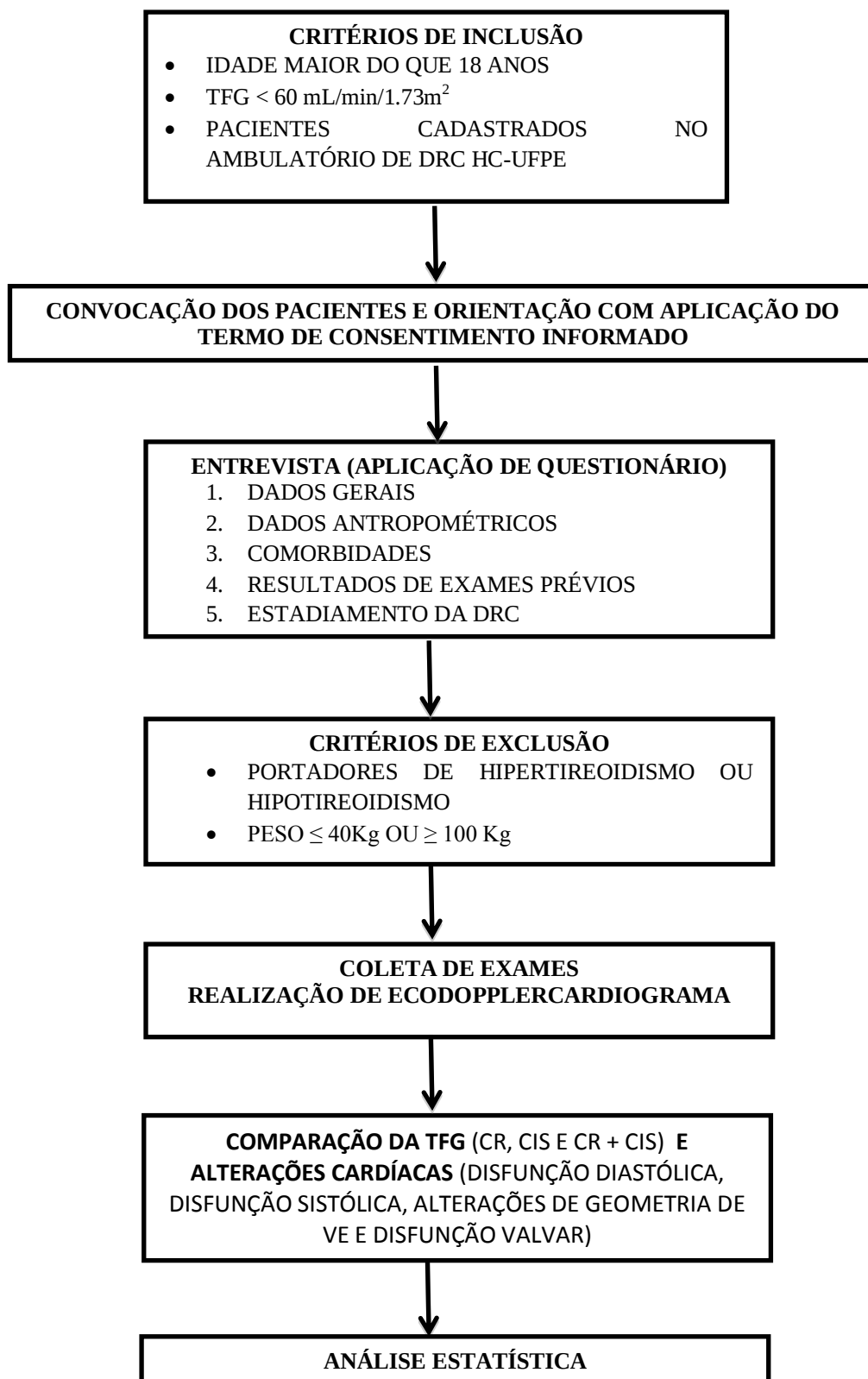
A TFG calculada pela combinação das medidas da creatinina e da cistatina C é mais precisa do que a creatinina e a cistatina C isoladas em prever alterações cardíacas.

Quanto pior o estágio da DRC maior a chance de doença cardíaca avaliada pelo ecodopplercardiograma.

CAPÍTULO II:

MÉTODOS

6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO



6.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

O projeto de pesquisa foi elaborado no programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e desenvolvido nos Serviços de Nefrologia e Cardiologia do Hospital das Clínicas (HC) da UFPE. Este ambulatório é referência estadual no tratamento de pacientes com DRC no Estado de Pernambuco, principalmente, da região metropolitana do Recife. Neste ambulatório o atendimento é realizado por médicos nefrologistas, residentes e estudantes de medicina, sob supervisão de preceptores. O atendimento é realizado semanalmente, em prontuário próprio e segue rotinas e protocolos de tratamento específicos do serviço. São atendidos cerca de 20 pacientes semanalmente.

6.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população estudada foi composta por pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) acompanhados no ambulatório de DRC do Serviço de Nefrologia do HC – UFPE. Foram convocados para avaliação todos os casos atendidos no período de Dezembro de 2014 a Julho de 2015 e que preenchiam os critérios de inclusão do estudo.

6.3.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes maiores de 18 anos
- Pacientes com DRC com TFG $< 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$
- Cadastrados no ambulatório de DRC do HC-UFPE.

6.3.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes sabidamente portadores de hipertireoidismo ou hipotireoidismo
- Pacientes com peso $\leq 40\text{ Kg}$ ou $\geq 100\text{ Kg}$

6.4 DEFINIÇÕES DE TERMOS E CATEGORIZAÇÃO DE VARIÁVEIS

Definição de Termos

- a. **DOENÇA RENAL CRÔNICA:** lesão renal estrutural ou funcional ou taxa de filtração glomerular menor ou igual a $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ por três meses ou mais.

- b. **ETIOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA**

NEFROPATIA DIABÉTICA: proteinúria $> 500\text{mg}$ associada à lesão em outro órgão alvo (retina, nervo periférico, coronária, cerebrovascular ou vascular periférico).

NEFROESCLEROSE HIPERTENSIVA: presença de níveis tensionais $> 140 \times 90\text{mmHg}$ associada à lesão de órgão alvo também de característica hipertensiva.

GLOMERULOPATIA: presença de diagnóstico de glomerulopatia em biópsia renal.

DOENÇA RENAL POLICÍSTICA: Presença de exame de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética) compatível com o diagnóstico.

NEFROLITÍASE E PIELONEFRITE CRÔNICA: presença de cálculos obstrutivos ou coraliiformes com cicatrizes renais avaliados por cintilografia ou pionefrose estabelecida após nefrectomia.

OUTRAS: causa definida porém de etiologia diferente das descritas acima.

INDETERMINADA: não definida por uma das etiologias descritas acima ou de etiologia multifatorial.

Categorização de variáveis

- a. **MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS:** foram aferidos peso e altura em uma mesma balança e considerada variável a razão entre essas duas medidas, o índice de massa corpórea (IMC).

IMC: razão entre o peso e a altura².

Categorizada em:

- a. **ABAIXO DO PESO:** $IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$
 - b. **PESO NORMAL:** $IMC \geq 18,5$ e $24,9 \text{ Kg/m}^2$
 - c. **SOBREPESO:** $IMC \geq 25$ – $29,9 \text{ Kg/m}^2$
 - d. **OBESIDADE GRAU I:** $IMC \geq 30$ – $34,9 \text{ Kg/m}^2$
 - e. **OBESIDADE GRAU II:** $IMC \geq 35$ - $39,9 \text{ Kg/m}^2$
 - f. **OBESIDADE GRAU III:** $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$
- b. RAÇA:** aquela que foi referida pelo paciente, independente da avaliação do examinador. Categorizada em negro e não negro.
- c. VARIÁVEIS BIOLÓGICAS**
- 1. Idade: definida pela data de nascimento e calculada em anos, na data de inclusão do estudo. Não categorizada.
 - 2. Sexo: gênero auto-referido pelo paciente, categorizado em masculino e feminino.
- d. MEDIDAS LABORATORIAIS:** realizadas no analisador químico labmax 240.
- 1. **CREATININA SÉRICA:** realizada pelo método de jaffé automatizado medida em mg/dL; valores de referência (VR) normal para homens 0,7 – 1,2 mg/dL e mulheres 0,53-1,0 mg/dL
 - 2. **CISTATINA C:** realizada pelo método de imunoturbidimetria em mg/dL; VR 0,5 -1,03 mg/dL.

e. CÁLCULO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

O cálculo da TFG foi realizado através da equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD – EPI), através das medidas séricas de creatinina, cistatina C ou a combinação de ambas (EARLEY et al., 2012; INKER et al., 2012; LEVEY et al., 2003; MATSUSHITA et al., 2012). As três equações incorporaram os marcadores de filtração renal (creatinina e/ou cistatina C) assim como idade, sexo e raça (negros versus não-negros), exceto a equação da TFG cistatina C, na qual a raça não é necessária (ANEXO 1).

f. VARIÁVEIS CLÍNICAS

1. **ESTÁGIOS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA**—Categorizada de acordo com a TFG de creatinina, cistatina C e combinação das medidas (mL/min/1,73m²):

1. ESTÁGIO 3a: TFG 45-59
2. ESTÁGIO 3b: TFG 30-44
3. ESTÁGIO 4: TFG 15-29
4. ESTÁGIO 5: TFG < 15

2. **DIABETES**: uso de antidiabético oral ou insulina; glicemia de jejum maior do que 126mg/dL em pelo menos duas ocasiões ou hemoglobina glicada maior do que 6,5%. Categorizada em Sim/Não.

3. **HIPERTENSÃO**: uso de medicamentos anti-hipertensivos ou pressão arterial sistêmica maior ou igual a 140 x 90 mmHg em mais de uma ocasião. Categorizada em Sim/Não.

4. **ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL**: passado de acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico. Categorizada em Sim/Não.

5. **DOENÇA CORONARIANA**: passado de infarto documentado, necessidade de revascularização miocárdica ou angioplastia coronariana. Categorizada em Sim/Não.

6. **HISTÓRIA FAMILIAR DE DOENÇA CORONARIANA**: parente de primeiro grau (homem $\leq$ 55 anos ou mulher $\leq$ 45 anos) com história de infarto documentado, necessidade de revascularização miocárdica ou angioplastia coronariana. Categorizada em Sim/Não.

7. **HIPERTIREOIDISMO**: diagnóstico prévio ou TSH menor que limite inferior da normalidade com ou sem níveis elevados de T4 livre. Categorizada em Sim/Não.

8. **HIPOTIREOIDISMO**: diagnóstico prévio ou TSH maior que limite superior da normalidade com ou sem níveis baixos de T4 livre. Categorizada em Sim/Não.

9. **DISLIPIDEMIA:** uso de estatinas e/ou colesterol LDL > 100 mg/dL e/ou colesterol total > 200mg/dL e/ou triglicerídeos > 150mg/dL. Categorizada em Sim/Não.

10. **OBESIDADE:** $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$. Categorizada em:

- i. **Obesidade grau I:** $IMC 30 - 34,9 \text{ Kg/m}^2$
- ii. **Obesidade grau II:** $IMC 35-39,9 \text{ Kg/m}^2$
- iii. **Obesidade grau III:** $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$

11. **SEDENTARISMO:** ausência de atividade física ou diminuição da mesma na ausência de atividades laboriosas cujo esforço físico se faz necessário. Categorizada em Sim/Não.

12. **TABAGISMO:** consumo de tabaco. Categorizada em:

- i. **Ativo:** faz uso atual do tabaco
- ii. **Ex-tabagista:** história prévia do consumo de tabaco
- iii. **Não tabagista:** nunca fumou.

ii. VARIÁVEIS ECODOPPLERCARDIOGRÁFICAS

a. PADRÃO GEOMÉTRICO DO VENTRÍCULO ESQUERDO (LANG et al., 2015)

- i. **REMODELAMENTO CONCÊNTRICO:** Índice de massa do ventrículo esquerdo inferior a 115g/m^2 para homens e inferior a 95g/m^2 para mulheres com espessura relativa de parede superior a 0,42. Categorizada em Sim/Não.
- ii. **HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA CONCÊNTRICA:** Índice de massa do ventrículo esquerdo superior a 115g/m^2 para homens e superior a 95g/m^2 para mulheres com espessura relativa de parede superior a 0,42. Categorizada em Sim/Não.
- iii. **HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA EXCÊNTRICA:** Índice de massa do ventrículo esquerdo superior a 115g/m^2 para homens e superior a 95g/m^2 para mulheres com espessura relativa de parede inferior a 0,42. Categorizada em Sim/Não.

b. FUNÇÃO SISTÓLICA (LANG et al., 2006):

Categorizada em:

- i. **NORMAL:** Fração de ejeção do ventrículo esquerdo maior ou igual a 55%.
- ii. **DIMINUIÇÃO DISCRETA:** Fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre 45-54%.
- iii. **DIMINUIÇÃO MODERADA:** Fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre 30 -44%.
- iv. **DIMINUIÇÃO IMPORTANTE:** Fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor ou igual a 30%.

c. FUNÇÃO DIASTÓLICA (NAGUEH et al., 2009):

Categorizada em:

- i. **DISFUNÇÃO DIASTÓLICA LEVE:** relação $E/A \leq 0,8$ com tempo de desaceleração > 200 ms e relação $E/E' < 8$.
- ii. **DISFUNÇÃO DIASTÓLICA MODERADA:** relação E/A 0,8 – 1,50 com tempo de desaceleração 160-200 ms e relação E/E' 8 – 12.
- iii. **DISFUNÇÃO DIASTÓLICA IMPORTANTE:** - relação $E/A > 2,0$ com tempo de desaceleração < 160 ms e relação $E/E' \geq 13$.

- d. DISFUNÇÃO VALVAR (LANG et al., 2006):** presença de estenose e/ou insuficiência valvares excluídos os descritos como alterações discretas ou mínimas. Categorizada em Sim/Não.

6.5 COLETAS DE DADOS E AVALIAÇÃO CLÍNICA

No período de Dezembro de 2014 a Julho de 2015, foi realizado estudo transversal e observacional com pacientes renais crônicos em tratamento conservador. Os pacientes foram selecionados consecutivamente por critério cronológico de chegada ao ambulatório. Foram

excluídos pacientes sabidamente portadores de hipertireoidismo ou hipotireoidismo; aqueles com peso inferior a 40 Kg ou superior a 100 Kg e os que recusaram participar do estudo.

Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido e preenchimento do questionário que continha dados demográficos, antropométricos e clínicos, os pacientes foram submetidos à coleta de sangue no membro superior dominante a fim de não comprometer a confecção da fístula arteriovenosa para hemodiálise.

Foram coletados 10 mL de sangue em dois tubos secos com 5 mL cada. Estes foram centrifugados e o soro armazenado em três *ependorfs* de 1 mL em freezer a - 80 °C. Os testes bioquímicos foram realizados pelo método cinético automatizado no analisador químico Labmax 240 no Laboratório Central do UFRPE e incluíam: cistatina C e creatinina.

Os pacientes foram submetidos a estudo ecodopplercardiográfico no laboratório de Cardiologia do HC-UFPE por uma única cardiologista experiente. As imagens foram registradas no aparelho Vivid I, General Eletric, USA, dotado de transdutor multifrequencial tipo 3S capaz de realizar exames nos modos uni (M), bidimensional, associado ao Doppler pulsado, contínuo e mapeamento de fluxo a cores. Todas as medidas foram realizadas no modo bidimensional.

As medidas ecodopplercardiográficas incluíram: diâmetro diastólico final, diâmetro sistólico final, volume diastólico final, volume sistólico final, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), átrio esquerdo, volume do átrio esquerdo, septo interventricular, parede posterior, massa ventricular, índice de massa, espessura relativa e aorta. Foi realizada análise descritiva das quatro câmaras cardíacas, das valvas mitral, aórtica, tricúspide e pulmonar, além de avaliação dos vasos aorta e pulmonar e do pericárdio. Para o cálculo da FEVE foram utilizados os métodos Teicholtz ou Simpson, quando presente déficit segmentar.

Os dados foram armazenados utilizando-se planilha do *Microsoft Office Excel 2007* ®.

6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, foi realizada descrição da população por meio da distribuição de frequências relativas (percentuais) e absolutas das classes de cada variável qualitativa. Para variáveis quantitativas foram utilizadas médias e medianas para resumir as informações, e desvio-padrão, mínimo e máximo para indicar a variabilidade dos dados.

Para a análise das variáveis qualitativas do ecodopplercardiograma com a TFG foi aplicado o teste Qui-Quadrado de Pearson, ou Exato de Fisher, quando necessário. Para as variáveis quantitativas (FE, massa de VE e índice de massa) inicialmente foi realizado um

estudo para verificar a normalidade destas variáveis através do teste de Kolmogorov-Sminov. Para a comparação dos grupos em relação as variáveis massa de VE e índice de massa foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney, devido a falta de normalidade desses dados. No caso da FEVE, o teste aplicado foi o t-Student, pois esta variável passou no teste de normalidade.

Foram considerados estatisticamente significantes os resultados cujos níveis descritivos (valores de p) foram inferiores a 0,05. Os cálculos estatísticos foram realizados no *software Statistical Package for the Social Science* – SPSS, versão 18.0 (IBM, Armonk, NY).

6.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE (CEP/CCS/UFPE) sob o registro número 38646514.5.0000.5208, de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (ANEXO 2).

Não houve qualquer tipo de remuneração ou privilégio para aqueles que optaram em participar da pesquisa. Os pacientes que apresentaram alterações ecodopplercardiográficas significativas foram encaminhados ao ambulatório de cardiologia para devido acompanhamento.

CAPÍTULO III:
ARTIGOS ORIGINAIS

A estimativa da taxa de filtração glomerular baseada na combinação da creatinina e cistatina C não é superior as medidas isoladas em prever alterações cardíacas em pacientes renais crônicos sob tratamento conservador

Andréa Valença^{1,2}, Luís Sette¹, Mônica Becker², Lucila M. Valente¹,
Brivaldo Markman Filho²

¹ Departamento de Nefrologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil ² Departamento de Cardiologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

Universidade Federal de Pernambuco

Avenida Professor Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária,
Recife-PE. CEP 50670-420

Palavras-chave: Cistatina C; Taxa de Filtração Glomerular; Insuficiência Renal Crônica; Ecocardiografia

RECIFE, 2016

ANDRÉA CAMELLO ESTEVES PERRELLI VALENÇA

Resumo

Introdução: Pacientes com doença renal crônica (DRC) possuem altas taxas de morbidade e mortalidade cardiovascular que são diretamente proporcionais ao estágio da DRC. Estudos sugerem que a taxa de filtração glomerular (TFG) calculada pela combinação das medidas da creatinina e da cistatina C é mais acurada do que as medidas isoladas para estimativa da TFG.

Objetivo: Avaliar se existe superioridade entre a associação da TFG estimada utilizando creatinina e cistatina C em relação a estas isoladas na identificação de alterações cardíacas em pacientes com DRC em tratamento conservador.

Método: Estudo transversal, em pacientes com DRC em tratamento conservador, com $TFG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. A TFG foi calculada utilizando-se o CKD-EPI e os pacientes foram classificados de acordo com as diretrizes do KDIGO. Foi considerado como grupo 1 os pacientes dos estágios 3a, 3b e 4 e grupo 2 os pacientes do estágio 5. As alterações cardíacas avaliadas pelo ecodopplercardiograma foram: disfunção diastólica, disfunção sistólica, alterações da geometria do ventrículo esquerdo (VE) e disfunção valvar.

Resultados: Foram avaliados 140 pacientes, com idade média de 59,8 anos, com distribuição semelhante entre os sexos. A maioria dos pacientes apresentava disfunção diastólica (73,8%). Disfunção sistólica foi observada em apenas 5,7%. Alteração de geometria do VE foi observada em 50,8% dos pacientes. A mediana de massa de VE no grupo 1 foi 153g versus 211g no grupo 2 ($p=0,016$), quando avaliados pela cistatina C. Disfunção valvar, de maneira semelhante, só apresentou associação quando avaliada pela cistatina C (8,3% no grupo 1 e 50% no grupo 2, $p = 0,005$). Não houve associação de disfunção renal mais grave estimada pela TFG creatinina + cistatina C e a presença de alterações cardíacas.

Conclusão: A TFG estimada pela combinação de creatinina e cistatina C não foi superior ao uso isolado da creatinina ou da cistatina C em prever alterações cardíacas em pacientes portadores de DRC em tratamento conservador.

Palavras-chave: Cistatina C; Taxa de Filtração Glomerular; Insuficiência Renal Crônica; Ecocardiografia

Abstract

Introduction: Chronic Kidney Disease (CKD) is associated with high rates of cardiovascular morbidity and mortality that is directly proportional to kidney dysfunction. Studies suggest that estimated GFR, calculated with a combination of creatinine and cystatin C is more accurate than either marker alone.

Objective: Assess whether there is superiority between the association of estimated GFR using creatinine and cystatin C in relation to these isolated in identifying cardiac changes in patients with CKD undergoing conservative treatment.

Methods: Cross-sectional study conducted in patients with CKD undergoing conservative treatment with $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, The GFR was calculated by CKD-EPI equations and the patients were classified according to KDIGO. It was considered as group 1 patients in stage 3a, 3b and 4 and group 2 patients in stage 5. The cardiac changes assessed by Doppler echocardiography were diastolic dysfunction, systolic dysfunction, changes in left ventricular (LV) geometry and valvular dysfunction.

Results: We evaluated 140 patients with a mean age of 59.8 years, with similar distribution between the sexes. Most patients had diastolic dysfunction (73.8 %). Systolic dysfunction was seen in only 5.7 %. Abnormal LV geometry was observed in 50.8 %. The median LV mass in group 1 was 153g versus 211g in group 2 ($p = 0.016$) when measured by cystatin C. Valvular dysfunction, similarly, was associated with severe renal dysfunction when assessed by cystatin C (8.3 % in group 1 and 50 % in group 2, $p = 0.005$). There was no association of severe renal impairment estimated by GFR creatinine + cystatin C and the presence of cardiac abnormalities.

Conclusion: Estimated GFR by combining creatinine and cystatin C was not superior to the isolated use of creatinine or cystatin C in predicting cardiac changes in patients with CKD undergoing conservative treatment.

Key words: Cystatin C; Glomerular Filtration Rate; Renal Insufficiency, Chronic; Echocardiography

INTRODUÇÃO

O risco cardiovascular de pacientes com DRC é diretamente proporcional ao estágio da doença (1–4). A taxa de filtração glomerular (TFG) estimada é o método padrão para avaliação da função renal (5,6). Apesar de amplamente utilizada, a dosagem sérica da creatinina para estimativa da TFG apresenta várias limitações, particularmente em pacientes com massa muscular reduzida (7). Recentemente, a cistatina C tem se sobressaído como marcador alternativo de filtração glomerular visto que apresenta vantagens em relação à creatinina. A cistatina C é produzida a uma taxa constante por todas as células nucleadas e não sofre influência de determinantes da creatinina não relacionados à TFG como massa muscular, sexo ou idade (8).

Anormalidades cardíacas estruturais e funcionais são frequentemente detectadas em pacientes renais crônicos e estão associadas à elevada morbidade e mortalidade cardiovascular e mortalidade geral (9–12). A identificação precoce de tais alterações é importante, pois permite intervenções terapêuticas que podem diminuir morbidade e mortalidade (13).

A cistatina C, como inibidor importante da cisteína protease, participa no balanço da produção e degradação de matriz extracelular (14,15). Estudos mostram que níveis elevados de cistatina C podem estar associados a alterações cardíacas estruturais (16,17). Além disso, a cistatina C parece ser superior à creatinina em prever risco cardiovascular (18,19).

Estudos sugerem que a combinação da cistatina C e creatinina para o cálculo da TFG melhora significativamente a classificação de risco de morte, doença cardiovascular e progressão da DRC (20–22). A associação de alterações cardíacas com a TFG utilizando creatinina, cistatina C e combinação de ambas ainda não está bem estabelecida na literatura. O objetivo deste estudo foi avaliar se existe superioridade entre a associação da TFG estimada utilizando creatinina e cistatina C em relação a estas isoladas com alterações cardíacas em pacientes com DRC em tratamento conservador.

MÉTODOS

No período de Dezembro de 2014 a Julho de 2015, foi realizado estudo transversal com pacientes maiores de 18 anos de ambos os sexos atendidos no

ambulatório de DRC do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

Os pacientes foram selecionados consecutivamente por critério de chegada ao ambulatório. Foram excluídos aqueles com função renal levemente alterada, ou seja, com $\text{TFG} \geq 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$; portadores de hipertireoidismo ou hipotireoidismo, pois a disfunção de tireóide altera a medida da creatinina e da cistatina C; e pacientes com peso menor ou igual a 40 Kg e maior ou igual a 100 Kg, já que a massa corporal pode influenciar a medida da creatinina.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco sob o registro número, CAAE 38646514.5.0000.5208, que seguem os preceitos estabelecidos na resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Os pacientes que desejaram participar assinaram termo de consentimento livre e esclarecido e responderam questionário que continha dados demográficos, antropométricos e clínicos. Foram submetidos à coleta de 10 mL de sangue para dosagens bioquímicas. Os testes bioquímicos foram realizados pelo método cinético automatizado no analisador químico LABMAX 240 e incluíram: creatinina e cistatina C. Utilizou-se o ecocardiógrafo (*Vivid I, General Electric, EUA*), para realização dos exames. As alterações ecodopplercardiográficas avaliadas foram: disfunção diastólica, disfunção sistólica, alterações da geometria do VE e disfunção valvar.

A função renal foi avaliada por estimativa da TFG utilizando a equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD – EPI), através das medidas séricas de creatinina e cistatina C (23–25). Os pacientes foram classificados em estágios 3a (TFG 45-59 mL/min/1,73m²), 3b (TFG 30-44 mL/min/1,73m²), 4 (TFG 15-29 mL/min/1,73m²) e 5 (TFG <15 mL/min/1,73m²) conforme as diretrizes do KDIGO (6). Para critério de comparação os pacientes dos estágios 3a, 3b e 4 foram considerados como grupo 1 e os pacientes do estágio 5, grupo 2.

Inicialmente, foi realizada descrição da população por meio da distribuição de frequências relativas (percentuais) e absolutas das classes de cada variável qualitativa. Para variáveis quantitativas foram utilizadas médias e medianas para resumir as informações, e desvio-padrão, mínimo e máximo para indicar a variabilidade dos dados.

Para a análise da associação entre as variáveis qualitativas do ecodopplercardiograma com a TFG foi aplicado o teste Qui-Quadrado de Pearson, ou Exato de Fisher, quando necessário. Para as variáveis quantitativas (fração de ejeção de

ventrículo esquerdo (FEVE), massa de ventrículo esquerdo (VE) e índice de massa de VE) inicialmente foi realizado um estudo para verificar a normalidade destas variáveis através do teste de Kolmogorov-Sminorv. Para a comparação dos grupos em relação as variáveis massa de VE e índice de massa foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney, devido a falta de normalidade desses dados. No caso da FEVE, o teste aplicado foi o t-Student, pois esta variável passou no teste de normalidade.

Foram considerados estatisticamente significantes os resultados cujos níveis descritivos (valores de p) foram inferiores a 0,05. Os cálculos estatísticos foram realizados no *software Statistical Package for the Social Science* – SPSS, versão 18.0 (IBM, Armonk, NY).

RESULTADOS

Durante o período do estudo, foram atendidos 172 pacientes, porém, 18 (10,5%) recusaram participar. Outros 14 (8,1%) foram excluídos: 2 por apresentarem TFG $\geq 60\text{ml/min/1.73m}^2$, 2 com peso superior a 100 Kg e 10 pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo. Dos 140 pacientes, 7 pacientes não realizaram a dosagem de cistatina C, impossibilitando o cálculo da TFG, totalizando 133 pacientes. O estudo ecodopplercardiográfico foi realizado em 91,7% (122/133) dos pacientes.

Características clínicas dos participantes

A distribuição demográfica e a caracterização da amostra encontram-se descritas na Tabela 1. A TFG média estimada pela creatinina, cistatina C e combinação de creatinina e cistatina C foi $25,77 \pm 12,13 \text{ mL/min/1,73m}^2$, $25,84 \pm 9,68 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e $24,78 \pm 9,92 \text{ mL/min/1,73m}^2$, respectivamente.

Alterações ecodopplercardiográficas

A prevalência de alterações cardíacas estruturais foi elevada, com 50,8% dos pacientes apresentando geometria do VE alterada. Hipertrofia ventricular concêntrica foi observada em 29,5%, seguida de remodelamento concêntrico (13,9%) e hipertrofia ventricular excêntrica (7,9%). Disfunção diastólica foi observada em 73,8% dos pacientes e apenas 5,7% disfunção sistólica. Disfunção valvar foi encontrada em 11,5% dos participantes (Tabela 2).

Função renal e alterações cardíacas estruturais

Não houve diferença entre a prevalência de alterações cardíacas estruturais quando utilizada a TFG Cr + Cis quando comparados com a TFG utilizando cistatina C ou creatinina isoladamente (Tabela 3).

Quando a TFG foi estimada utilizando a cistatina C, observamos associação inversa entre a função renal e massa de VE. A mediana de massa de VE no grupo 1 foi 153g comparado com 211g no grupo 2, $p = 0,016$ (Tabela 3). Essa associação não foi encontrada quando a TFG foi estimada pela creatinina ou pela combinação de creatinina e cistatina C.

De maneira semelhante, a associação de função renal e disfunção valvar só apresentou significância estatística quando avaliada pela TFG estimada pela cistatina C. Disfunção de uma das valvas cardíacas foi observada em 8,3% dos pacientes no grupo 1 e 50% no grupo 2, $p = 0,005$.

Função renal e alterações cardíacas funcionais

A função diastólica foi normal em apenas 26,2% dos pacientes. Dentre os pacientes com disfunção diastólica, a maioria (88,9%), foi classificada como leve. Não foi observada associação entre a presença de disfunção diastólica e a gravidade da disfunção renal, por nenhuma das três medidas de estimativa da TFG.

Disfunção sistólica foi observada em apenas 5,2% (7/116) dos pacientes. Dos 7 pacientes com disfunção sistólica 83,3% apresentaram disfunção sistólica discreta e apenas uma paciente com disfunção sistólica moderada. Também não houve associação entre o grau da disfunção renal e a presença de disfunção sistólica.

DISCUSSÃO

A DRC é um fator de risco importante para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (26,27). Estudos descrevem que cerca de 75% dos pacientes apresentam HVE no início da terapia renal substitutiva (28,29). Entre os indivíduos de nosso estudo, observamos uma prevalência de alteração de geometria de VE de 50,8%.

Estudos recentes têm mostrado que a estimativa da TFG baseada na combinação de creatinina e cistatina C reflete com mais precisão a TFG do que o uso isolado destes marcadores, possivelmente por diminuir os efeitos dos determinantes não relacionados à TFG de cada marcador isolado (30,31). No entanto, Shlipak *et al*, em metanálise envolvendo 11 estudos na população geral e 5 estudos com pacientes portadores de DRC, evidenciaram que a TFG estimada pela cistatina C apresentou associação mais forte com o risco de mortalidade do que a TFG calculada com ambos marcadores (32). De forma semelhante, em nosso estudo, observamos que a TFG estimada pela cistatina C foi superior em prever alteração de geometria de VE e disfunção valvar em comparação à TFG estimada pela creatinina ou combinação da creatinina e da cistatina

C. Apesar de o cálculo da TFG baseado na combinação das medidas fornecer com mais precisão a estimativa da função renal na população geral, é possível que isso não ocorra em alguns subgrupos de pacientes. Uma possibilidade é que, em nosso estudo, por ser constituído por uma população predominantemente de idosos, com consequente níveis de creatinina mais baixos, tenha tornado mais fraca a associação da TFG estimada pela combinação das medidas já que, a creatinina por sofrer influência da massa muscular, superestimaria a TFG nestes pacientes.

Aumann *et al*, em estudo realizado com 2830 participantes, encontraram associação inversa entre a TFG estimada e o índice de massa de VE. Essa associação foi superior quando a TFG foi estimada pela cistatina C quando comparada a TFG estimada pela creatinina, sugerindo que a TFG estimada pela cistatina C seria superior a estimada pela creatinina na avaliação de risco para doença cardiovascular (33). Em nosso estudo, de maneira semelhante, a associação entre alterações de geometria de VE e gravidade de disfunção renal foi mais evidente quando utilizamos a cistatina C. Os pacientes do grupo 2 ($TFG < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$), em comparação com os pacientes do grupo 1 ($TFG \geq 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$), apresentaram maiores massas de VE e maior prevalência de alterações de geometria do VE. Essa associação não foi encontrada quando a TFG foi estimada pela creatinina ou pela combinação de creatinina e cistatina C.

Farshid *et al*, em estudo prospectivo com 153 pacientes portadores de DRC, mostraram que, além da elevada prevalência de disfunção diastólica (83%) a mesma foi fator de risco independente de mortalidade e eventos cardíacos adversos (34). De fato, nosso estudo também evidenciou elevada prevalência de disfunção diastólica (73,8%). Em nosso estudo, apesar de não ter mostrado significância estatística, a associação da TFG com disfunção diastólica foi mais evidente no grupo com níveis menores de TFG estimada pela cistatina C (71,3% no grupo 1 versus 87,5% no grupo 2, $p = 0,442$). Esse dado é semelhante ao estudo desenvolvido por Park *et al*. (35), que sugere que a TFG estimada pela cistatina C pode ser superior a creatinina na identificação de alterações cardíacas funcionais.

De forma semelhante a estudos anteriores (35,36), não observamos associação entre redução significativa de função renal e função sistólica reduzida. Esses dados sugerem que pacientes portadores de DRC apresentam anormalidades estruturais do VE com função cardíaca normal que antecedem o desenvolvimento da forma clínica de insuficiência cardíaca (37).

CONCLUSÃO

A TFG calculada pela combinação das medidas da creatinina e da cistatina C não foi mais precisa do que a creatinina e a cistatina C isoladas em predizer alterações cardíacas. A TFG estimada pela cistatina C foi superior em predizer alteração de geometria do VE e disfunção valvar, corroborando a ideia de que a cistatina C possa ser um importante marcador de doença cardíaca estrutural na população de pacientes com DRC.

REFERÊNCIAS

1. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension*. 1989 May;13(5 Suppl):I80–93.
2. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. *Stroke*. 1997 Mar;28(3):557–63.
3. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002 Mar;13(3):745–53.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004 Sep 23;351(13):1296–305.
5. Levey AS. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1–266.
6. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;3(1).
7. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int. Nature Publishing Group*; 2011 Jul;80(1):17–28.
8. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin. Chem.* 2002 May;48(5):699–707.
9. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112–9.
10. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Gómez-Campderá F, Luño J. Predictive cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int. Suppl.* 2005 Jan;(93):S35–8.
11. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995 Jan;47(1):186–92.
12. Wang a Y-M, Lam CW-K, Yu C-M, Wang M, Chan IH-S, Lui S-F, et al. Troponin T, left ventricular mass, and function are excellent predictors of cardiovascular congestion in peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2006 Aug;70(3):444–52.
13. deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA.* 2003 Jul 16;290(3):353–9.
14. Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S. Cystatin C and cathepsins in cardiovascular disease. *Front. Biosci.* 2008 Jan;13:5780–6.
15. Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk. *Clin. Chem.* 2009 Nov;55(11):1932–43.

16. Li X, Zhu H, Li P, Xin Q, Liu J, Zhang W, et al. Serum cystatin C concentration as an independent marker for hypertensive left ventricular hypertrophy. *J. Geriatr. Cardiol.* 2013 Sep;10(3):286–90.
17. Cheng XW, Obata K, Kuzuya M, Izawa H, Nakamura K, Asai E, et al. Elastolytic cathepsin induction/activation system exists in myocardium and is upregulated in hypertensive heart failure. *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)*. 2006 Nov;48(5):979–87.
18. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N. Engl. J. Med.* 2005 May 19;352(20):2049–60.
19. Astor BC, Levey AS, Stevens LA, Van Lente F, Selvin E, Coresh J. Method of glomerular filtration rate estimation affects prediction of mortality risk. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009 Oct;20(10):2214–22.
20. Shlipak MG, Praught ML, Sarnak MJ. Update on cystatin C: new insights into the importance of mild kidney dysfunction. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006 May;15(3):270–5.
21. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA.* 2011 Apr 20;305(15):1545–52.
22. Peralta C a, Katz R, Sarnak MJ, Ix J, Fried LF, De Boer I, et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011 Jan;22(1):147–55.
23. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann. Intern. Med.* 2003 Jul 15;139(2):137–47.
24. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA.* 2012 May 9;307(18):1941–51.
25. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2012 Jun 5;156(11):785–95, W–270, W–271, W–272, W–273, W–274, W–275,.
26. Chae CU, Albert CM, Glynn RJ, Guralnik JM, Curhan GC. Mild renal insufficiency and risk of congestive heart failure in men and women > or =70 years of age. *Am. J. Cardiol.* 2003 Sep 15;92(6):682–6.
27. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Hulley SB, Grady D, et al. Predictors of heart failure among women with coronary disease. *Circulation.* 2004 Sep;110(11):1424–30.
28. Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, Rolla D, Cannella G. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2005 Aug;46(2):320–7.
29. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001 May;12(5):1079–84.
30. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N. Engl. J. Med.* 2012 Jul 5;367(1):20–9.

31. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann. Intern. Med.* 2012 Oct 2;157(7):471–81.
32. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker L a, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N. Engl. J. Med.* 2013 Sep 5;369(10):932–43.
33. Aumann N, Baumeister SE, Werner A, Wallaschofski H, Hannemann A, Nauck M, et al. Inverse association of estimated cystatin C- and creatinine-based glomerular filtration rate with left ventricular mass: Results from the Study of Health in Pomerania. *Int. J. Cardiol.* Elsevier Ireland Ltd; 2013 Sep;167(6):2786–91.
34. Farshid A, Pathak R, Shadbolt B, Arnold L, Talaulikar G. Diastolic function is a strong predictor of mortality in patients with chronic kidney disease. 2013;(May 2007):2–7.
35. Park M, Hsu C -y., Li Y, Mishra RK, Keane M, Rosas SE, et al. Associations between Kidney Function and Subclinical Cardiac Abnormalities in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012 Aug 30;23(10):1725–34.
36. Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G. Left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J. Hypertens.* 2009 Mar;27(3):633–41.
37. Park M, Hsu C, Li Y, Mishra RK, Keane M, Rosas SE, et al. Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012 Oct;23(10):1725–34.

Tabela 1. Perfil amostral das características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador.

Característica	N = 140 (n,%)
Gênero - Feminino	70 (50,0%)
Idade – Média (DP) - anos	59,8 (16,3)
Mínimo – Máximo	21 – 94
Raça Não Negro	107 (76,4%)
IMC – Média (DP) Kg/m ²	26,5 (4,9)
Mínimo – Máximo	16,4 – 42,3
Etiologia	
Diabetes <i>Mellitus</i>	33 (23,6%)
Hipertensão arterial sistêmica	51 (36,4%)
Glomerulopatia	23 (16,4%)
Doença renal policística autossômica dominante	5 (3,6%)
Pielonefrite crônica	8 (5,7%)
Indeterminada	10 (7,1%)
Outras	10 (7,1%)
Hipertensão arterial sistêmica	124 (88,6%)
Diabetes <i>Mellitus</i>	50 (35,7%)
Doença arterial coronariana	20 (14,4%)
Acidente vascular cerebral	20 (14,4%)
Obesidade	27 (20,1%)
Dislipidemia	84 (60,4%)
Histórico familiar	17 (12,1%)
Tabagismo	
Não	87 (62,6%)
Fumante	3 (2,2%)
Ex Fumante	49 (35,3%)
Sedentarismo	106 (76,3%)

DP = Desvio Padrão; IMC = Índice de massa corpórea

Tabela 2. Perfil amostral das variáveis ecodopplercardiográficas nos pacientes com doença renal crônica.

VARIÁVEIS	N = 122
Disfunção diastólica	90 (73,8%)
Classificação da disfunção diastólica	(N = 90)
Leve	80 (88,9%)
Moderada	10 (11,1%)
Disfunção sistólica	7 (5,7%)
Classificação da disfunção sistólica	(N = 7)
Discreta	6 (85,7%)
Moderada	1 (14,3%)
Geometria do VE	
Normal	60 (49,2%)
Hipertrofia concêntrica	36 (29,5%)
Excêntrica	9 (7,4%)
Remodelamento	17 (13,9%)
Disfunção valvar	14 (11,5%)

Tabela 3. Comparação dos achados ecodopplercardiográficos com a TFG cistatina C, TFG creatinina e TFG creatinina + cistatina C

VARIÁVEIS	TFG CISTATINA C			TFG CREATININA			TFG CREATININA + CISTATINA C		
	Grupo 1 (N = 108)	Grupo 2 (N = 8)	p-valor	Grupo 1 (N = 99)	Grupo 2 (N = 23)	p-valor	Grupo 1 (N= 97)	Grupo 2 (N= 19)	p-valor
Disfunção diastólica	77 (71,3%)	7 (87,5%)	0,442 _F	74 (74,7%)	16 (69,6%)	0,611 _F	70 (70,2%)	14 (73,7%)	0,892
Disfunção sistólica	5 (4,6%)	1 (12,5%)	0,355 _F	6 (6,1%)	1 (4,3%)	>0,999 _F	5 (5,2%)	1 (5,3%)	>0,999 _F
Fração de Ejeção do VE – Média (DP)	69,5 (9,7)	66,0 (10,7)	0,334	69,1 (9,7)	68,3 (11,1)	0,743	69,6 (9,3)	67,2 (11,8)	0,314
Geometria de VE alterada	49 (45,4%)	7 (87,5%)	0,028 _F	48 (48,5%)	14 (60,9%)	0,285 _F	45 (46,4%)	11 (57,9%)	0,359
Massa de VE Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	153 (122-189)	211 (190-238)	0,016*	153 (122-194)	170 (147-220)	0,225	153 (122-193)	181 (147-220)	0,121
Índice de massa de VE Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	94 (72-115)	121 (111-131)	0,015*	94 (72-118)	110 (82-121)	0,218	94 (72-116)	111 (89-121)	0,087
Disfunção valvar	9 (8,3%)	4 (50,0%)	0,005* _F	10 (10,1%)	4 (17,4%)	0,299 _F	9 (9,3%)	4 (21,1%)	0,223 _F

F: Teste Exato de Fisher

* estatisticamente significante (p<0.05)

Glomerular filtration rate estimated by the cystatin C is better than creatinine in predicting abnormal ventricular geometry in patients with chronic kidney disease

Andréa Valença^{1,2}, Luís Sette¹, Mônica Becker², Lucila M. Valente¹,
Brivaldo Markman Filho²

¹ Nephrology Department, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil ² Cardiology Department, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil

Universidade Federal de Pernambuco

Avenida Professor Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária,
Recife-PE. CEP 50670-420

Cystatin C, Creatinine, Glomerular Filtration Rate, Chronic Kidney Disease,

RECIFE, 2016

ANDRÉA CAMELLO ESTEVES PERRELLI VALENÇA

Resumo

Introdução Hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é fator de risco independente para doença cardiovascular na população geral e em pacientes com doença renal crônica (DRC). O objetivo do estudo foi avaliar a associação da taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pela creatinina e cistatina C e alterações geométricas do ventrículo esquerdo (VE).

Hipótese A TFG estimada pela cistatina C é melhor marcador de alterações estruturais do VE do que a TFG estimada pela creatinina.

Método Estudo transversal, realizado em pacientes com DRC em tratamento conservador. Critérios de exclusão: $TFG \geq 60 \text{ml/min/1.73m}^2$, portadores de hipertireoidismo ou hipotireoidismo; peso $\leq 40\text{Kg}$ e $\geq 100\text{Kg}$. Os pacientes foram classificados conforme as diretrizes do KDIGO e a TFG estimada utilizando a equação CKD-EPI, através das medidas da creatinina e cistatina C. Foi considerado como Grupo 1 os pacientes dos estágios 3a, 3b e 4 e Grupo 2 os pacientes do estágio 5. As alterações de geometria do VE foram avaliadas pelo ecodopplercardiograma..

Resultado Dos 140 pacientes avaliados, 122 realizaram estudo ecodopplercardiográfico. Quando avaliados pela creatinina, não houve diferença entre os grupos 1 e 2 em relação a geometria do VE. No entanto, quando utilizado a cistatina C, foi constatado que 45,4% dos pacientes do grupo 1 e 87,5% dos pacientes do grupo 2 apresentaram alteração da geometria do VE ($p = 0,028$).

Conclusão A TFG estimada pela cistatina C parece ser superior a creatinina na identificação de alteração de geometria do VE.

Abstract

Background: Left ventricular hypertrophy (LVH) is an independent risk factor for cardiovascular disease in the general population and in patients with chronic kidney disease (CKD). The objective of this study was to evaluate the association of the glomerular filtration rate (GFR) estimated by creatinine and cystatin C and geometric changes of the left ventricle (LV).

Hypothesis GFR estimated by cystatin C is better marker of structural alterations of the LV than the GFR estimated by creatinine.

Methods cross-sectional study, conducted in patients with CKD under conservative treatment. Exclusion criteria: $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, patients with hyperthyroidism or hypothyroidism; weight $\leq 40\text{Kg}$ and $\geq 100\text{Kg}$. Patients were classified according to the guidelines of the KDIGO and the GFR estimated using the equation CKD-EPI, through measures of serum creatinine and cystatin C. It was considered as group 1 patients in the early stages 3a, 3b and 4 and group 2 the patients from stage 5. The changes in LV structure were evaluated through Doppler echocardiography.

Results Out of the 140 patients evaluated, 122 were submitted to Doppler echocardiography. When evaluated by serum creatinine, there was no difference between groups 1 and 2 in relation to LV geometry. However, when used the cystatin C, it was found that 45.4% of the patients from group 1 and 87.5% of the patients in group 2 showed abnormal LV geometry ($p = 0.028$).

Conclusion The GFR estimated by cystatin C might be better than creatinine in the identification of changes in LV geometry.

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is a public health problem and a known risk factor for cardiovascular disease (1,2). Among the cardiovascular complications observed in patients with CKD, left ventricular hypertrophy (LVH) is one of the most prevalent and is associated with increased morbidity and mortality (3,4). The LVH, defined as an increase in left ventricular mass, is a structural adaptation of the myocardium both in situations of increase in post-loading, such as: High blood pressure (HBP) and aortic stenosis, as the pathologies related to the increase of the pre-loading such as anemia and arteriovenous fistulas (5).

Renal function is evaluated by measuring the glomerular filtration rate (GFR). In clinical practice, the GFR is most often estimated by equations that use the serum creatinine as a biological marker (6). However, recently, the dosage of serum cystatin C has been highlighted as the most accurate marker of estimation of GFR (7). The cystatin C has advantages in relation to creatinine, since it is produced at a constant rate by all nucleated cells and is not influenced by muscle mass, gender or age. Besides that, the cystatin C is freely filtered and does not suffer secretion or reabsorption in the renal tubules (6). In addition, the cystatin C can be used in the evaluation of adverse clinical events and can be higher than the serum creatinine as a predictor of mortality and cardiovascular events (8,9).

Studies have shown that the presence of abnormal left ventricular (LV) geometry is very common in patients with CKD (10,11). It is known that the GFR estimated by the creatinine is a predictor of cardiac structural alterations (3,12,13). However, it is not known whether the cystatin C has greater accuracy in predicting such changes. The objective of this study was to evaluate which method is better associated with LV geometry changes in patients with CKD under conservative treatment.

Method

In the period from December 2014 to July 2015, a cross-sectional study was conducted with patients older than 18 years of both genders treated in the outpatient clinic of CKD of the Nephrology Service of the Hospital das Clínicas of Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

The patients were selected consecutively by criteria of arrival to the clinic. We excluded those with $GFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, patients with hyperthyroidism or hypothyroidism, weigh less than or equal to 40 Kg and greater than or equal to 100 Kg.

The study was approved by the Research Ethics Committee at the Health Sciences Center of the Universidade Federal de Pernambuco under the registration number, CAAE 38646514.5.0000.5208, which follows the precepts established in Resolution number 466/12 from the National Health Council.

The patients who wished to participate signed an informed consent form and completed a questionnaire containing demographic, anthropometric and clinical data. They were submitted to the collection of 10 mL of blood for biochemical determinations. The biochemical tests were performed by the automated kinetic method in chemical analyzer LABMAX 240 and included: creatinine and cystatin C. We used the echocardiograph (*Vivid I, General EletricElectric* EUA) for carrying out the examinations. It was assessed by Doppler echocardiography LV mass and relative wall thickness.

The GFR was estimated using the equation of *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD – EPI), through the measures for serum creatinine and cystatin C (14–17). Patients were classified into stages of CKD as the GFR according to the guidelines of the KDIGO in: GFR 45 – 59 mL/min/1.73m² stage 3a; 30 - 44 mL/min/1.73m² stage 3b; 15 – 29 mL/min/1.73m² stage 4 and < 15 mL/min/1.73m², stage 5 (18). For comparison criterion it was considered as group 1 patients in the early stages 3a, 3b and 4 and group 2 patients in stage 5.

The changes in LV structure were evaluated through Doppler echocardiography and classified according to the criteria established by the *American Society of Echocardiography* (15). As for the geometric pattern of the LV it was considered as an alteration the presence of any one of the following changes: *Concentric remodeling*: Left ventricular mass index less than 115g/m² for men and less than 95g/m² for women with relative wall thickness greater than 0.42 *Concentric left ventricular hypertrophy*: Left ventricular mass index greater than 115g/m² for men and more than 95 g/m² or women with relative wall thickness greater than 0.42. *Excentric left ventricular hypertrophy*: Left ventricular mass index greater than 115g/m² for men and more than 95 g/m²for women with relative wall thickness less than 0.42(19).

With the objective of characterizing the sample studied, it was presented in the form of tables the relative frequencies (percentages) and absolute (N) of the classes of each qualitative variable. For the quantitative variables means and medians to summarize the information were used, and standard deviations, minimum and maximum values to indicate the variability of the data. For the comparison from groups

1 and 2 the test of normality Kolmogorov-Smirnov was applied and after ascertaining the non-normal distribution for the variables of LV mass and body mass the Mann-Whitney non-parametric test was applied.

The results whose descriptive levels (p values) were lower than 0.05 were considered statistically significant. The statistical calculations were performed with the software *Statistical Package for the Social Sciences - SPSS, release 18.0* (IBM, Armonk, NY).

Results

During the study period, 172 patients were treated, however, 18 (10.5%) was not selected, all for refusal to participate. Others 14 (8.1%) were excluded: 2 due to $GFR \geq 60$ ml/min/1.73m², 2 with more than 100 Kg and 10 patients diagnosed with hypothyroidism. Out of the 140 patients, 7 patients did not undergo the dosage of cystatin C, making the calculation of GFR cystatin C impossible. The Doppler echocardiography study was performed in 87.1% (122/140) of patients.

Participant's characteristics

The distribution of the population and the characterization of the sample are described in Table 1. Table 2 shows the proportion of patients in each category of the CKD in accordance with the GFR calculated with creatinine and cystatin C. The GFR average estimated by creatinine and cystatin C was 25.77 ± 12.13 mL/min/1.73m² and 25.84 ± 9.68 mL/min/1.73m², respectively.

Left ventricular geometry

The alterations of LV geometry were not different between groups 1 and 2 when the GFR was assessed by serum creatinine (Table 3). However, when it was used the cystatin C it was observed that the patients from group 2, in comparison with the patients from Group 1, presented higher indexes of LV mass, 121 g/m² (median_{25-P75} 111 – 131g/m²) versus 94 g/m² (median_{P25-P75} 72 - 115 g/m²) (p= 0.015) and larger masses of LV 211g (median_{P25-P75} 190 – 238g) versus 153g (median_{P25-P75} 122 – 189g) (p= 0.016). Changes in the geometry of the LV were observed when used the GFR calculated using the cystatin C, 87.5% of the patients from group 2 versus 45.4% patients in group 1 (p = 0.028) (Table 4) (Figure 1).

Discussion

In our study, we observed an inverse association between the GFR, assessed by cystatin C, and the presence of structural alterations of the LV. When we use the cystatin C, patients in group 2 ($\text{GFR} < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$), in comparison with patients in group 1 ($\text{GFR} > 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$), showed greater masses of LV and greater prevalence of alterations of LV geometry, characterized by concentric LVH, concentric remodeling and excentric LVH. It is well established that LVH is an independent predictor of cardiovascular events in the general population (20) and in individuals with CKD (21). These findings were not found when evaluating the GFR calculated using the creatinine.

In fact, several studies have used the serum creatinine to estimate GFR in individuals with LVH and other cardiovascular diseases (22–24). In spite of creatinine being a marker of endogenous filtration more used to estimate the GFR, it presents several disadvantages as it is influenced by factors not related to the GFR as muscle mass, gender and age (25). Therefore, studies that used the serum creatinine to estimate GFR in individuals with LVH and other cardiovascular diseases may be underestimating the association between renal dysfunction and cardiovascular diseases.

Accurate detection and staging of CKD is important in clinical practice not only for risk stratification as to guide interventions and dosages of medications (18). Based on the current recommendation (26), we used in our study the CKD-EPI equations to calculate the GFR. Recent studies have shown that the CKD-EPI equations to estimate the GFR with greater accuracy compared the equations of the MDRD (26).

The dosage of serum cystatin C, in contrast with the creatinine, suffers less influence of factors not related to the GFR and, therefore, may be a marker of renal dysfunction more sensitive and accurate (27,28). In our study, more than 50% of the population was composed of elderly and, due to the decline in muscle mass and protein intake in this age group, the overestimation of GFR and consequent underestimation of the severity of the CKD when we use the serum creatinine is even more evident.

It is described in the literature, association of elevated levels of cystatin C and LVH. In fact, Patel *et al*, in a study involving 2548 participants, found an association between serum levels of cystatin C and increased mass, mass index and thickening of the LV wall ($p < 0.0001$) (29). In another study, Ix *et al* evaluated patients with a diagnosis of coronary artery disease and also described the association of high levels of cystatin C and presence of LVH. In this study, participants were divided into quartiles

according to the serum levels of cystatin C and the presence of LVH was observed in 68% of the participants of the quartile IV, compared with 44% of participants of the quartile I (OR 2.17, $p=0.002$) (30). However, in none of these studies described above, the GFR was calculated, thereby limiting inferred association between renal function estimated by cystatin C and the presence of alterations in the LV geometry.

In addition, Park *et al* evaluated the association between estimated GFR and cardiac structural and functional abnormalities in patients with established diagnosis of CKD (3). These authors conducted a cross-sectional study involving 3487 participants where the GFR was estimated using cystatin C. The prevalence of LVH, evaluated by Doppler echocardiography, was 32%, 48%, 57% and 75% for the groups with GFR estimated > 60 , 45-59, 30-44 and < 30 ml/min/1.73m², respectively. After multivariate analysis, patients with GFR < 30 ml/min/1.73m², presented prevalence of LVH two times greater (OR = 2.2 $p=0.001$) when compared to patients with GFR estimated > 60 ml/min/1.73m² (3). Thus, as in our study, the findings were more significant when the GFR was measured by the cystatin C than by serum creatinine. However, the population of the study conducted by Park *et al* comprised patients with CKD less advanced, since it included patients with GFR exceeding 60ml/min/1.73m² and excluded patients with GFR below 20 ml/min/1.73m². The data obtained in our study suggest that the GFR estimated by the cystatin C would also have a greater association with structural changes of the LV for patients with renal dysfunction more severe with GFR < 15 ml/min/1.73m².

Chen *et al* found that cystatin C mRNA was significantly increased in the LV myocardium of hypertension-induced LV hypertrophy rats and in hypertension-induced LV hypertrophy patients. The same increase was not found in the myocardium of rats or humans with hypertension-induced heart failure, indicating that cystatin C may play an important role in cardiac structural and functional alterations (31). Three possible mechanisms explain this association. First, LVH results from the increased production and decreased degradation of cardiomyocyte extracellular matrix. Cystatin C, as an important endogenous cysteine proteinase inhibitor, participates in the balance of production and degradation of extracellular matrix (32,33). Second, the main component of cardiomyocyte extracellular matrix is collagen protein. Cystatin C inhibits the bioactivity of cathepsin B and promotes the accumulation of fibrin and type I/III collagen (31,34). Finally, cysteine proteinase and cysteine proteinase inhibitors

participate in the degradation of cardiac collagen; imbalances in these levels result in cardiac structural and functional alterations (31).

Additionally, Shlipak *et al* in a meta-analysis involving 16 studies, showed that the GFR calculated from the cystatin C was higher than that of creatinine in predicting risk of all-cause mortality and cardiovascular death (7). Our findings corroborate the idea that the cystatin C may be a potential marker of the presence or the development of cardiac structural abnormalities and therefore cardiovascular mortality.

However, several limitations should be considered. This is an observational, cross-sectional study, only being able to generate hypotheses and therefore cannot claim a causal association with renal dysfunction and increased LVH.

Conclusion

The GFR estimated by the cystatin C showed greater association with changes in LV geometry than the GFR estimated by creatinine. The most evident relation of the increase of LV mass and the index of LV mass with GFR estimated by cystatin C suggests that the cystatin C is a better marker of cardiac geometric changes when compared to serum creatinine.

References

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003 Oct 28;108(17):2154–69.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004 Sep 23;351(13):1296–305.
3. Park M, Hsu C -y., Li Y, Mishra RK, Keane M, Rosas SE, et al. Associations between Kidney Function and Subclinical Cardiac Abnormalities in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012 Aug 30;23(10):1725–34.
4. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barré PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995 Jun;5(12):2024–31.
5. Glassock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009 Dec;4 Suppl 1:S79–91.
6. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin. Chem.* 2002 May;48(5):699–707.
7. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker L a, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N. Engl. J. Med.* 2013 Sep 5;369(10):932–43.
8. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N. Engl. J. Med.* 2005 May 19;352(20):2049–60.
9. Astor BC, Levey AS, Stevens LA, Lente F Van, Selvin E, Coresh J. Method of Glomerular Filtration Rate Estimation Affects Prediction of Mortality Risk. 2009;2214–22.
10. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am. J. Kidney Dis.* 1999 Jul;34(1):125–34.
11. Ha SK, Park HS, Kim SJ, Park CH, Kim DS, Kim HS. Prevalence and patterns of left ventricular hypertrophy in patients with predialysis chronic renal failure. *J. Korean Med. Sci.* 1998 Oct;13(5):488–94.
12. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001 May;12(5):1079–84.
13. Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, Rolla D, Cannella G. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2005 Aug;46(2):320–7.
14. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N. Engl. J. Med.* 2012 Jul 5;367(1):20–9.
15. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann. Intern. Med.* 2003 Jul 15;139(2):137–47.
16. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD

- study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012 May 9;307(18):1941–51.
17. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2012 Jun 5;156(11):785–95, W–270, W–271, W–272, W–273, W–274, W–275,.
 18. Eknayan G, Lameire N, Eckardt K. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;3(1).
 19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* Elsevier Inc; 2015 Jan;28(1):1–39.e14.
 20. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1990 May 31;322(22):1561–6.
 21. Menon V, Gul A, Sarnak MJ. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005 Oct;68(4):1413–8.
 22. Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005 Jun;16(6):1803–10.
 23. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am. J. Kidney Dis.* 1996 Mar;27(3):347–54.
 24. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995 Jan;47(1):186–92.
 25. Levey AS. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1–266.
 26. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2009 May 5;150(9):604–12.
 27. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am. J. Kidney Dis.* 2001 Jan;37(1):79–83.
 28. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2008 Mar;51(3):395–406.
 29. Patel PC, Ayers CR, Murphy SA, Peshock R, Khera A, de Lemos JA, et al. Association of cystatin C with left ventricular structure and function: the Dallas Heart Study. *Circ. Heart Fail.* 2009 Mar;2(2):98–104.
 30. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Ali S, Schiller NB, Whooley MA. Cystatin C, left ventricular hypertrophy, and diastolic dysfunction: data from the Heart and Soul Study. *J. Card. Fail.* 2006 Oct;12(8):601–7.
 31. Cheng XW, Obata K, Kuzuya M, Izawa H, Nakamura K, Asai E, et al. Elastolytic cathepsin induction/activation system exists in myocardium and is

- upregulated in hypertensive heart failure. *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)*. 2006 Nov;48(5):979–87.
32. Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S. Cystatin C and cathepsins in cardiovascular disease. *Front. Biosci.* 2008 Jan;13:5780–6.
 33. Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk. *Clin. Chem.* 2009 Nov;55(11):1932–43.
 34. Xie L, Terrand J, Xu B, Tsapralis G, Boyer J, Chen QM. Cystatin C increases in cardiac injury: a role in extracellular matrix protein modulation. *Cardiovasc. Res.* 2010 Sep 1;87(4):628–35.

Table 1 Sample profile of epidemiologic characteristics and clinical characteristics of the patients with chronic renal disease under conservative treatment.

Characteristic	N = 140
Gender-Female	70 (50.0%)
Age - Average (DP) - age	59.8 (16.3)
Minimum-maximum	21 – 94
Race non- black	107 (76.4%)
BMI-average (DP)	26.5 (4.9)
Minimum-maximum	16.4 – 42.3
Etiologia	
Diabetes Mellitus	33 (23.6%)
Systemic arterial hypertension	51 (36.4%)
Glomerulopathy	23 (16.4%)
Autosomal polycystic renal disease	5 (3.6%)
Dominant	
Chronic pyelonephritis	8 (5.7%)
Undetermined	10 (7.1%)
Others	10 (7.1%)
Systemic arterial hypertension	124 (88.6%)
Diabetes Mellitus	50 (35.7%)
Coronary artery disease	20 (14.4%)
cerebrovascular accident	20 (14.4%)
Obesity	27 (20.1%)
Dyslipidemia	84 (60.4%)
Family History of Coronary Arterial Disease	17 (12.1%)
Tabagism	
Non	87 (62.6%)
Smoker	3 (2.2%)
Former smoker	49 (35.3%)
Sedentarism	106 (76.3%)

DP=Standard deviation

Table 2 Proportion of patients at each stage of chronic kidney disease in accordance with the equations to estimate glomerular filtration rate using creatinine and cystatin C.

CKD classification	N (%)
Creatinine	N = 140
3a	12 (8.5%)
3b	32 (22.9%)
4	70 (50.0%)
5	26 (18.6%)
Cystatin C	N = 133
3a	7 (5.3%)
3b	36 (27.1%)
4	80 (60.2%)
5	10 (7.5%)

Table 3 Comparison of the findings of the Doppler echocardiography study with the classification of the glomerular filtration rate estimated by creatinine

VARIABLES	STAGES OF CKD - CREATININE		p-value
	Group 1 (N = 99)	Group 2 (N = 23)	
Ventricular geometry changes	48 (48.5%)	14 (60.9%)	0.285
Left ventricular mass	153g	170 g	0.225
Median (P ₂₅ –P ₇₅)	(122 – 194)	(147 – 220)	
Mass Index	94 g/m ²	110 g/m ²	0.218
Median (P ₂₅ –P ₇₅)	(72 – 118)	(82 – 121)	

SD Standard deviation; P₂₅: 25 percentiles; P₇₅: Percentile 75

F: Fisher Exact test

Table 4 Comparison of the findings of the Doppler echocardiography study with the classification of the glomerular filtration rate estimated by the cystatin C.

VARIABLES	STAGES OF CKD – CYSTATIN C		p-value
	Group 1 (N = 108)	Group 2 (N = 8)	
Ventricular geometry changes	49 (45.4%)	7 (87.5%)	0.028* _F
Left ventricular mass	153g	211g	0.016*
Median (P ₂₅ –P ₇₅)	(122 – 189)	(190 – 238)	
Mass Index	94 g/m ²	121 g/m ²	0.015*
Median (P ₂₅ –P ₇₅)	(72 – 115)	(111 – 131)	

SD Standard deviation; P₂₅: 25 percentiles; P₇₅: Percentile 75

F: Fisher Exact test

*Statistically significant (p<0.05)

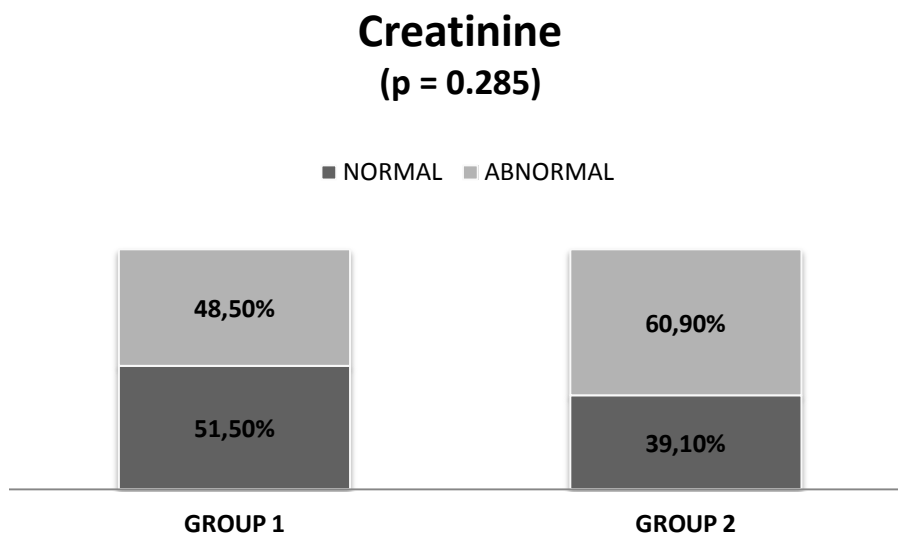
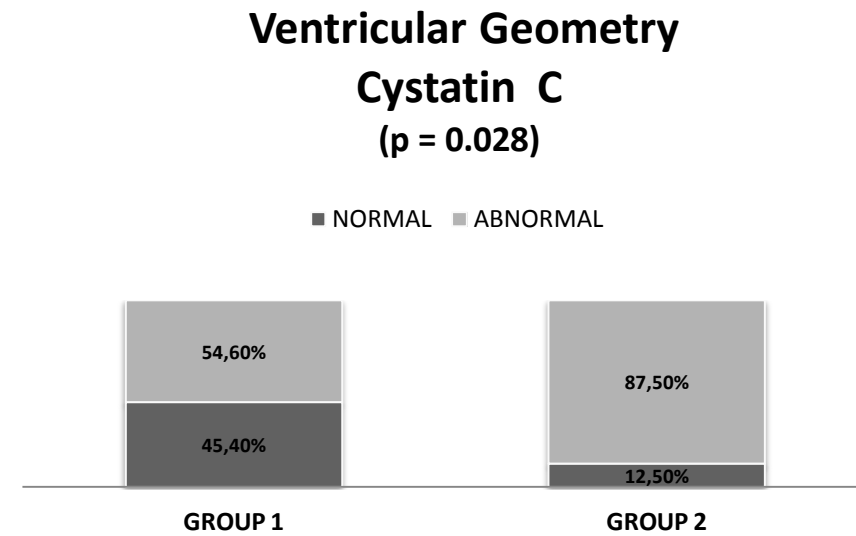


Figure 1. Distribution of frequency of ventricular geometry according to the classification of chronic kidney disease by cystatin C and creatinine.

CAPÍTULO IV:

CONCLUSÕES

E
CONSIDERAÇÕES FINAIS

8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o presente estudo foi possível concluir que a TFG calculada pela combinação das medidas da creatinina e da cistatina C não foi mais precisa do que a creatinina e a cistatina C isoladas em prever alterações cardíacas.

Observamos que a TFG estimada pela cistatina C apresentou maior associação com alteração da geometria do VE comparada a TFG estimada pela creatinina ou combinação de creatinina e cistatina C. A relação mais evidente do aumento de massa de VE e do índice de massa de VE com TFG cistatina C sugere que a TFG cistatina C seja melhor indicador de alterações geométricas cardíacas quando comparada a TFG cr ou TFG cr + cis. Assim, nossos achados corroboram a ideia de que a cistatina C possa ser um importante marcador de doença cardíaca estrutural na população de pacientes com DRC.

Possivelmente, o cálculo da TFG baseado na combinação das medidas pode fornecer com mais precisão a estimativa da função renal na população geral, mas não em alguns subgrupos de pacientes os quais os níveis de creatinina são reduzidos como nos idosos. Além disso, é possível que determinantes da cistatina C não relacionados à TFG como obesidade e inflamação tenham aumentado a associação da cistatina C com a presença de alterações cardíacas estruturais. Sugere-se, portanto, novos estudos para avaliar melhor o perfil dos pacientes e os fatores que poderiam interferir na dosagem da creatinina e da cistatina C.

REFERÊNCIAS

- AHMED, A. et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *The American journal of cardiology*, v. 99, n. 3, p. 393–8, 1 fev. 2007.
- ANAVEKAR, N. S. et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*, v. 351, n. 13, p. 1285–95, set. 2004.
- ANDERSON, A. H. et al. Estimating GFR among participants in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 60, n. 2, p. 250–61, ago. 2012.
- ARONOW, W. S.; SCHWARTZ, K. S.; KOENIGSBERG, M. Correlation of atrial fibrillation with presence or absence of mitral anular calcium in 604 persons older than 60 years. *The American journal of cardiology*, v. 59, n. 12, p. 1213–4, maio 1987.
- ASP, A. M. et al. Cardiac remodelling and functional alterations in mild-to-moderate renal dysfunction: comparison with healthy subjects. *Clinical physiology and functional imaging*, v. 35, n. 3, p. 223–30, maio 2015.
- ASTOR, B. C. et al. Method of glomerular filtration rate estimation affects prediction of mortality risk. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, v. 20, n. 10, p. 2214–22, out. 2009.
- BECKER, B. et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, v. 16, n. 4, p. 1091–8, abr. 2005.
- BENGTSSON, E.; NILSSON, J.; JOVINGE, S. Cystatin C and cathepsins in cardiovascular disease. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, v. 13, p. 5780–6, jan. 2008.
- BENJAMIN, E. J. et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *The New England journal of medicine*, v. 327, n. 6, p. 374–9, ago. 1992.
- BENNETT, C. L. et al. Gadolinium-induced nephrogenic systemic fibrosis: the rise and fall of an iatrogenic disease. *Clinical kidney journal*, v. 5, n. 1, p. 82–88, fev. 2012.
- BOSTOM, A. G.; KRONENBERG, F.; RITZ, E. Predictive Performance of Renal Function Equations for Patients with Chronic Kidney Disease and Normal Serum Creatinine Levels. n. 16, p. 2140–2144, 2002.
- BRIGUORI, C. et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*, v. 121, n. 19, p. 2117–22, 18 maio 2010.
- BRZIN, J. et al. Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases. *Biochemical and biophysical research communications*, v. 118, n. 1, p. 103–9, 13 jan. 1984.
- CHEN, S.-C. et al. Echocardiographic parameters are independently associated with rate of renal function decline and progression to dialysis in patients with chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, v. 6, n. 12, p. 2750–8, dez. 2011.
- CHENG, X. W. et al. Elastolytic cathepsin induction/activation system exists in myocardium and is upregulated in hypertensive heart failure. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, v. 48, n. 5, p. 979–87, nov. 2006.
- CONSOLIM-COLOMBO, E. F. M. Avaliação do risco cardiovascular em pacientes com doença renal crônica – Importância e limitação dos diferentes métodos limitations of different methods. v. 15, n. 3, p. 173–176, 2008.

- CULLETON, B. F. et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney international*, v. 56, n. 6, p. 2214–9, dez. 1999.
- EARLEY, A. et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Annals of internal medicine*, v. 156, n. 11, p. 785–95, W–270, W–271, W–272, W–273, W–274, W–275,, 5 jun. 2012.
- EKNOYAN, G.; LAMEIRE, N.; ECKARDT, K. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*, v. 3, n. 1, 2013.
- FARSHID, A. et al. Diastolic function is a strong predictor of mortality in patients with chronic kidney disease. n. May 2007, p. 2–7, 2013.
- FLETT, A. S. et al. The prognostic implications of cardiovascular magnetic resonance. *Circulation. Cardiovascular imaging*, v. 2, n. 3, p. 243–50, maio 2009.
- FOLEY, R. N.; PARFREY, P. S.; SARNAK, M. J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 32, n. 5 Suppl 3, p. S112–9, nov. 1998.
- FOLEY, R. N.; WANG, C.; COLLINS, A. J. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clinic proceedings*, v. 80, n. 10, p. 1270–7, out. 2005.
- FORD, H. C. et al. Renal function and electrolyte levels in hyperthyroidism: urinary protein excretion and the plasma concentrations of urea, creatinine, uric acid, hydrogen ion and electrolytes. *Clinical endocrinology*, v. 30, n. 3, p. 293–301, mar. 1989.
- FOX, C. S. et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*, v. 107, n. 11, p. 1492–6, mar. 2003.
- FOX, C. S. et al. Mitral annular calcification is a predictor for incident atrial fibrillation. *Atherosclerosis*, v. 173, n. 2, p. 291–4, abr. 2004a.
- FOX, C. S. et al. Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: the Framingham heart study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, v. 17, n. 2, p. 521–7, fev. 2006.
- FOX, E. et al. Epidemiology of mitral annular calcification and its predictive value for coronary events in African Americans: the Jackson Cohort of the Atherosclerotic Risk in Communities Study. *American heart journal*, v. 148, n. 6, p. 979–84, dez. 2004b.
- FRICKER, M.; WIESLI, P.; BRÄNDLE, M. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney ...*, v. 63, n. February 2000, p. 1944–1947, 2003.
- FRIED, L. F. et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 41, n. 8, p. 1364–72, 16 abr. 2003.
- GANSEVOORT, R. T. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet (London, England)*, v. 382, n. 9889, p. 339–52, 27 jul. 2013.
- GARDIN, J. M. et al. M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *The American journal of cardiology*, v. 87, n. 9, p. 1051–7, maio 2001.
- GO, A. S. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine*, v. 351, n. 13, p. 1296–305, 23 set. 2004.

- GROMADZIŃSKI, L.; PRUSZCZYK, P. Echocardiographic changes in patients with stage 3-5 chronic kidney disease and left ventricular diastolic dysfunction. *Cardiorenal medicine*, v. 4, n. 3-4, p. 234–43, dez. 2014.
- HAYASHI, S. Y. et al. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, v. 21, n. 1, p. 125–32, jan. 2006.
- HOUSE, A. A et al. Definition and classification of Cardio-Renal Syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, v. 25, n. 5, p. 1416–20, maio 2010.
- INKER, L. A. et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England journal of medicine*, v. 367, n. 1, p. 20–9, 5 jul. 2012.
- KAYSEN, G. A.; EISERICH, J. P. The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, v. 15, n. 3, p. 538–48, mar. 2004.
- KEITH, D. S. et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Archives of internal medicine*, v. 164, n. 6, p. 659–63, 22 mar. 2004.
- KOTTGEN, A. et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, v. 18, n. 4, p. 1307–15, abr. 2007.
- KREISMAN, S. H.; HENNESSEY, J. V. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Archives of internal medicine*, v. 159, n. 1, p. 79–82, 11 jan. 1999.
- LANG, R. M. et al. Recommendations for chamber quantification. *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, v. 7, n. 2, p. 79–108, mar. 2006.
- LANG, R. M. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 28, n. 1, p. 1–39.e14, jan. 2015.
- LEVEY, A. S. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 39, n. 2 Suppl 1, p. S1–266, fev. 2002.
- LEVEY, A. S. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine*, v. 139, n. 2, p. 137–47, 15 jul. 2003.
- LIU, Y.-W. et al. Left ventricular systolic strain in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *American journal of nephrology*, v. 33, n. 1, p. 84–90, jan. 2011.
- LIU, Y.-W. et al. The role of echocardiographic study in patients with chronic kidney disease. *Journal of the Formosan Medical Association*, v. 114, n. 9, p. 797–805, set. 2015.
- LOIRAT, C. et al. Report on management of renal failure in children in Europe, XXIII, 1992. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, v. 9 Suppl 1, p. 26–40, jan. 1994.

- MAHER, E. R. et al. Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease. *Lancet* (London, England), v. 2, n. 8564, p. 875–7, out. 1987.
- MATHISEN, U. D. et al. Estimated GFR associates with cardiovascular risk factors independently of measured GFR. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, v. 22, n. 5, p. 927–37, maio 2011.
- MATSUSHITA, K. et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*, v. 307, n. 18, p. 1941–51, 9 maio 2012.
- MIDDLETON, R. J.; PARFREY, P. S.; FOLEY, R. N. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, v. 12, n. 5, p. 1079–84, maio 2001.
- MILLER, W. G. Reporting estimated GFR: a laboratory perspective. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 52, n. 4, p. 645–8, out. 2008.
- MUNTNER, P. et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, v. 16, n. 2, p. 529–38, fev. 2005.
- NAGUEH, S. F. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, v. 22, n. 2, p. 107–33, fev. 2009.
- OTERDOOM, L. H. et al. Urinary creatinine excretion, an indirect measure of muscle mass, is an independent predictor of cardiovascular disease and mortality in the general population. *Atherosclerosis*, v. 207, n. 2, p. 534–40, dez. 2009.
- OTSUKA, T. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in the early stage of chronic kidney disease. *Journal of cardiology*, v. 54, n. 2, p. 199–204, out. 2009.
- OTTO, C. M. et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *The New England journal of medicine*, v. 341, n. 3, p. 142–7, jul. 1999.
- OZDEN, T. A. et al. Effect of hypo-and euthyroid status on serum cystatin C levels. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, v. 2, n. 4, p. 155–8, jan. 2010.
- PAOLETTI, E. et al. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 46, n. 2, p. 320–7, ago. 2005.
- PARK, M. et al. Associations between Kidney Function and Subclinical Cardiac Abnormalities in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 23, n. 10, p. 1725–1734, 30 ago. 2012.
- PATEINAKIS, P.; PAPAGIANNI, A. Cardiorenal syndrome type 4-cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis, and management. *International journal of nephrology*, v. 2011, n. Cvd, p. 938651, jan. 2011.
- PENNELL, D. J. et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, v. 6, n. 4, p. 727–65, jan. 2004.
- PERALTA, C. A et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, v. 22, n. 1, p. 147–55, jan. 2011.

- PERAZELLA, M. A. Current status of gadolinium toxicity in patients with kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, v. 4, n. 2, p. 461–9, fev. 2009.
- RAKHIT, D. J. et al. Prognostic role of subclinical left ventricular abnormalities and impact of transplantation in chronic kidney disease. *American heart journal*, v. 153, n. 4, p. 656–64, abr. 2007.
- RITSCHARD, T.; BLUMBERG, A.; JENZER, H. R. [Mitral annular calcification in dialysis patients]. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, v. 117, n. 37, p. 1363–7, set. 1987.
- RONCO, C. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *European heart journal*, v. 31, n. 6, p. 703–11, mar. 2010.
- RULE, A. D. et al. Estimating the glomerular filtration rate from serum creatinine is better than from cystatin C for evaluating risk factors associated with chronic kidney disease. *Kidney international*, v. 83, n. 6, p. 1169–76, jun. 2013.
- SARNAK, M. J. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*, v. 108, n. 17, p. 2154–69, 28 out. 2003.
- SAYEGH, M. H. Book Review. p. 69–70, 2006.
- SESSO, R. C. et al. Report of the Brazilian Chronic Dialysis Census 2012. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 36, n. 1, p. 48–53, 2014.
- SHEMES, O. et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney international*, v. 28, n. 5, p. 830–8, nov. 1985.
- SHLIPAK, M. G. et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA*, v. 293, n. 14, p. 1737–45, 13 abr. 2005a.
- SHLIPAK, M. G. et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *The New England journal of medicine*, v. 352, n. 20, p. 2049–60, 19 maio 2005b.
- SHLIPAK, M. G. et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *The New England journal of medicine*, v. 369, n. 10, p. 932–43, 5 set. 2013.
- STEVENS, L. A. et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 51, n. 3, p. 395–406, mar. 2008.
- STEVENS, L. A. et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney international*, v. 75, n. 6, p. 652–60, mar. 2009.
- TAGLIERI, N.; KOENIG, W.; KASKI, J. C. Cystatin C and cardiovascular risk. *Clinical chemistry*, v. 55, n. 11, p. 1932–43, nov. 2009.
- TROF, R. J. et al. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock (Augusta, Ga.)*, v. 26, n. 3, p. 245–53, set. 2006.
- VARMA, R. et al. Prevalence of valve calcium and association of valve calcium with coronary artery disease, atherosclerotic vascular disease, and all-cause mortality in 137 patients undergoing hemodialysis for chronic renal failure. *The American journal of cardiology*, v. 95, n. 6, p. 742–3, mar. 2005.
- VERHELST, J. et al. Serum creatine, creatinine, and other guanidino compounds in patients with thyroid dysfunction. *Metabolism: clinical and experimental*, v. 46, n. 9, p. 1063–7, set. 1997.

WANG, A. Y.-M. et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, v. 14, n. 1, p. 159–68, jan. 2003.

YAN, P. et al. 2D-speckle tracking echocardiography contributes to early identification of impaired left ventricular myocardial function in patients with chronic kidney disease. *Nephron. Clinical practice*, v. 118, n. 3, p. c232–40, jan. 2011.

ZOCCALI, C. et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, v. 12, n. 12, p. 2768–74, dez. 2001.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **Associação entre alterações cardíacas e taxa de filtração glomerular estimada pela creatinina e cistatina C em pacientes com doença renal crônica sob**

tratamento conservador, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Andréa Camello Esteves Perrelli Valença, End. Rua Davino Pontual n111 apto 602 Torre Recife-PE CEP: 50710-460. Telefone (81)92650721, email: deaesteves@hotmail.com e está sob a orientação de: Dr. Brivaldo Markman Filho Telefones para contato: (81) 99755461, e-mail brivaldomarkman@uol.com.br.

Este Termo de Consentimento pode conter informações que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe entrevistando para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido (a) sobre sua participação na pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite em fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

O(a) Sr^(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo que tem como objetivo avaliar a associação entre alterações ecodopplercardiográficas e taxa de filtração glomerular utilizando creatinina e cistatina C em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador. Para isso, será necessário responder um questionário sobre sua condição de saúde, realizar coleta de exames laboratoriais e submeter-se ao estudo ecodopplercardiográfico.

Serão colhidos 10 ml de sangue – aproximadamente 1 colher das de sopa – por punção de veia de braço.

RISCOS De acordo com a metodologia aplicada, o estudo proposto implicará em riscos mínimos, como por exemplo: constrangimento ao responder ao questionário sobre condições demográficas, socioeconômicas e clínicas. Entretanto o questionário será aplicado em local reservado e de forma individual. Também há possibilidade do voluntário sentir dor no local da coleta de sangue e formação de hematoma. Como forma de minimizar os riscos, os voluntários

serão submetidos à coleta de sangue por profissional treinado e estudo ecocardiográfico por médico cardiologista.

BENEFÍCIOS Os participantes do estudo receberão os resultados dos exames realizados. Os pacientes que forem diagnosticados com alterações ecocardiográficas significativas, serão encaminhados para ambulatório especializado para otimização terapêutica. Os responsáveis legais pelas instituições e profissionais envolvidos na pesquisa serão informados sobre todos os resultados encontrados e também sobre a condição de saúde de cada integrante, caso seja necessário realizar algum encaminhamento mais específico.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa através de entrevista ficarão armazenados em computador pessoal, sob pena de responsabilidade do pesquisador, no endereço (acima informado), pelo período de mínimo 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – primeiro andar, sala 4 – Cidade Universitária, Recife – PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 21268588 – email: cepcccs@ufpe.br

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

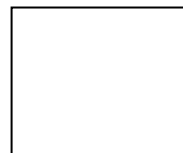
Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo Associação de alterações ecocardiográficas e taxa de filtração glomerular baseada em creatinina e cistatina C em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador como voluntário (a).

Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento).

Local: _____

Data: _____

Assinatura do participante: _____



Impressão digital

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimento sobre a pesquisa e o aceite do voluntário (a) em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Testemunha

Nome: _____

Assinatura: _____

Testemunha

Nome: _____

Assinatura: _____

APÊNDICE 2 - FICHA DE AVALIAÇÃO

FICHA AVALIAÇÃO

Data da consulta:

NOME _____ Sexo ☐ M ☐ F
 PRONTUÁRIO DRC _____ Início de acompanhamento _____ DN ____/____/____
 IDADE _____ RG HC _____
 ENDEREÇO: _____ BAIRRO _____
 Telefones: _____/_____/_____ E-mail: _____
 Cidade _____
 Raça : ☐ Negro ☐ Não-negro Peso _____ Kg Altura _____ cm IMC _____
 ETIOLOGIA
☐ DM (t____) ☐ HAS (t____) ☐ Glomerulopatia (_____) ☐ DRPAD ☐ PNC
☐ indeterminado ☐ OUTRAS _____
 COMORBIDADES
☐ HAS ☐ DM ☐ DAC ☐ AVC ☐ Obesidade ☐ Dislipidemia
☐ Hipotireoidismo ☐ Hipertireoidismo ☐ Hist familiar de DAC
☐ Tabagismo ☐ ativo ☐ ex-tabagista (parou há _____) ☐ Sedentarismo
☐ OUTRAS _____

EXAMES LABORATORIAIS

<u>Hb</u>	<u>TSH</u>	<u>Ca</u>	<u>Cr</u>
<u>CT</u>	<u>T4l</u>	<u>P</u>	<u>Cis</u>
<u>Gli</u>	<u>PTH</u>	<u>Alb</u>	

Medicações em uso:

APÊNDICE 3 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO À *CLINICAL CARDIOLOGY*

Submission Confirmation



Thank you for your submission

Submitted to Clinical Cardiology

Manuscript ID CLC-16-0492

Title Glomerular filtration rate estimated by the cystatin C is better than creatinine in predicting abnormal ventricular geometry in patients with chronic kidney disease

Authors Valenca, Andrea
Markman Filho, Brivaldo
Valente, Lucila
Sette, Luis
Becker, Monica

Date Submitted 17-Aug-2016

ANEXOS

ANEXO 1 – EQUAÇÕES PARA O CÁLCULO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

a. CKD – EPI Creatinina (mL/min):

Feminino – Creatinina sérica (Cr) (mg/dL) $\leq 0,7 - 144x(Cr/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{idade} \times [1,159 \text{ se negro}]$

Feminino – Creatinina sérica (Cr) (mg/dL) $> 0,7 - 144x(Cr/0,7)^{-1,20} \times 0,993^{idade} \times [1,159 \text{ se negro}]$

Masculino – Creatinina sérica (Cr) (mg/dL) $\leq 0,9 - 144x(Cr/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{idade} \times [1,159 \text{ se negro}]$

Masculino – Creatinina sérica (Cr) (mg/dL) $> 0,9 - 144x(Cr/0,9)^{-1,20} \times 0,993^{idade} \times [1,159 \text{ se negro}]$

b. CKD – EPI Cistatina C (mL/min):

Feminino ou masculino - Cistatina C sérica (Cis) (mg/dL) $\leq 0,8 - 133 \times (Cis/0,8)^{-0,499} \times 0,996^{idade} [\times 0,932 \text{ se feminino}]$

Feminino ou masculino - Cistatina C sérica (Cis) (mg/dL) $> 0,8 - 133 \times (Cis/0,8)^{-1,328} \times 0,996^{idade} [\times 0,932 \text{ se feminino}]$

c. CKD – EPI Creatinina - Cistatina C (mL/min):

Feminino $Cr \leq 0,7$ $Cis \leq 0,8 - 130 \times (Cr/0,7)^{-0,248} \times (Cis/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{idade} [\times 1,08 \text{ se negro}]$; $Cis > 0,8 - 130 \times (Cr/0,7)^{-0,248} \times (Cis/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{idade} [\times 1,08 \text{ se negro}]$

Feminino $Cr > 0,7$ $Cis \leq 0,8 - 130 \times (Cr/0,7)^{-0,601} \times (Cis/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{idade} [\times 1,08 \text{ se negro}]$; $Cis > 0,8 - 130 \times (Cr/0,7)^{-0,601} \times (Cis/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{idade} [\times 1,08 \text{ se negro}]$

$$\text{Masculino } Cr \leq 0,9 \text{ Cis} \leq 0,8 - 135 \times (Cr/0,9)^{-0,207} \times (Cis/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{idade}} [\times 1,08 \text{ se negro}]; \text{ Cis} > 0,8 - 135 \times (Cr/0,9)^{-0,207} \times (Cis/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{idade}} [\times 1,08 \text{ se negro}]$$

$$\text{Masculino } Cr > 0,9 \text{ Cis} \leq 0,8 - 135 \times (Cr/0,9)^{-0,601} \times (Cis/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{idade}} [\times 1,08 \text{ se negro}]; \text{ Cis} > 0,8 - 135 \times (Cr/0,9)^{-0,601} \times (Cis/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{idade}} [\times 1,08 \text{ se negro}]$$

ANEXO 2- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Serres Humanos	UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-	
--	---	---

COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO DE ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS E TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR BASEADA EM CREATININA E CISTATINA C EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO CONSERVADOR

Pesquisador: ANDREA CAMELLO ESTEVES PERRELLI VALENCA

Versão: 2

CAAE: 38646514.5.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 104152/2014

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS	
Bairro: Cidade Universitária	CEP: 50.740-600
UF: PE	Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-8588	E-mail: cepccs@ufpe.br

ANEXO 3 – INSTRUÇÕES PARA PUBLICAÇÃO NO JORNAL BRASILEIRO DE NEFROLOGIA

Instructions to Authors

Objectives

The Brazilian Journal of Nephrology (JBN) - ISSN 0101-2800 - is a quarterly publication (March, June, September and December) of the Brazilian Society of Nephrology (SBN) designed for publication of original works from all relevant areas in the field of nephrology. The online journal has open and free access. In addition to the regular numbers, JBN also publishes annual supplements that include JBNEducational, primarily addressing clinical practice. The authors are free of submissions charge. For selection of articles, originality, topic relevance, and quality of scientific methodology are evaluated, as well as adherence to the adopted editorial regulations. All articles are anonymously peer reviewed, and acceptance notification is normally sent within three months of receipt by the journal. Copyright for articles will be automatically transferred to the Brazilian Journal of Nephrology. The content of the material sent for publication may not be previously published or submitted to other journals. To publish, even in part, in another journal, written approval from the editors is necessary. The concepts and declarations contained in the referred manuscripts are the complete responsibility of the authors. Review articles, updates, or letters should be rewritten in Portuguese or English. The article should refer to one of the various categories for review articles.

The following are considered for publication

Editorials

An in-depth critical commentary prepared as a response to an Editors invitation and/or submitted by a person with noteworthy experience on the subject. Editorials may contain up to 900 words and 5 references.

Original Articles

These should present unpublished results from research, constituting complete studies that contain all relevant information so that the reader may reproduce the study or evaluate its results and conclusions. The manuscripts may contain up to 5,000 words. The formal structure should contain Introduction, Methods, Results, Discussion, and Conclusion sections. The use of subtitles is particularly recommended in the discussion section. Clinical implications and limitations of the study should be highlighted. It is also suggested that, when appropriate, the Methods section be detailed regarding the study design, location, participants, clinical outcomes of interest, and intervention. These manuscripts should contain an Abstract with an Introduction, Objective(s), Methods, Results, and Conclusion section.

Short Communication

These are original articles, however, less substantial than the regular article, and are of particular interest in the area of nephrology, presenting preliminary results or results of immediate relevance. Short communications should contain up to 1,500 words. The manuscript should have an Abstract followed by the model for original articles, and at maximum, one Table or Figure, as well as a maximum of 15 bibliographical references. Short communications should be sent only in Portuguese.

Review Articles

Reviews are preferentially solicited by the Editors to a specialist in a particular area. The objective of these articles is to express and critically evaluate the knowledge available on a determined topic, commenting on studies from other authors and using a broad reference base, or on occasion, responding to a spontaneous demand concerning a specific topic. These should contain up to 6,000 words. The text should contain an Introduction, a Discussion section, a Conclusion, and other subdivisions, when appropriate (e.g., “Clinical Application”, “Treatment”). These manuscripts should present an Abstract, however, not necessarily structured. A broad reference list, however, not excessive, should appear at the end of the manuscript; preferably up to 80 references for this type of article.

Update Articles

To address current information relevant to the clinical practice, less complete than the review articles. These should be preferentially, a response to the editors’ invitation, and occasionally upon spontaneous demand. Updates should contain up to 2,000 words, and present an Abstract, not necessarily structured, and preferably up to 40 bibliographical references.

Case Reports

Presentation of professional experience, based on a study of a peculiar case and succinct comments of interest for the practice of other professionals in the area. The report should contain up to 1,500 words. The structure should contain at minimum the following sections: Introduction, explaining the relevance of the case; Structured presentation of the case (i.e., identification of the patient, complaints and previous history, personal and familial antecedent, clinical exam), and Discussion.

Clinical Trials

All materials related to human and animal research must have prior approval from the Institutional Review Boards - IRBs from the institution where the work was done in accordance with the recommendations of the Declaration of Helsinki (1964 and versions from 1975, 1983, and 1989), the International Standards for the Protection of Animals, and the resolution 196/96 of the Brazilian National Health Council on Research Involving Humans. Each manuscript must contain the number of this protocol.

Letters

Opinions or commentaries about the content, editorial views, or relevant scientific topics of a journal; the text should be brief, with a maximum of 500 words. The manuscript may be a commentary about published material, or may bring new data and clinical observation. Only one Table and one Figure are permitted, and a maximum of 5 references. All authors (maximum of five) should sign the letter. Nephrological Consultation in 10 Minutes: mandatory by invitation from the editors, this section was created to offer the reader a rapid expertise on day to day topics in nephrology. The text should contain, on average 630 words, only one Table and one Figure, and a maximum of 5 references.

Supplements/JBNEducational

These are by invitation from the Editors. Supplements refer to specific themes relevant to the clinical practice, composed of an editorial or a presentation of current articles, and should contain up to 2,000 words, have an Abstract, not necessarily structured, and preferentially up to 40 bibliographical references.

Pro-history

Historic documentation of subjects related to nephrology, historic point of view. Technical requirements.

Forum in Nephrology

Articles that have the objective to present informations about some issue of clinical relevance in nephrology. Each article should have a maximum of 4.500 words and preferably 60 references.

Technical requirements**The following should be sent:**

- a) Word file (.doc or .rtf), double-space type, 12 point font, margin of 3 cm on each side, with numbered pages in numerals characters, beginning each section on a new page, in the following sequence: title page, Abstract and key-words, text, acknowledgements, references, Tables and Legends - images, which should be sent in .jpg or .tiff format;
- b) Permission for reproduction of manuscript;
- c) Approval from the Institutional Review Board at which the study was performed, when referring to interventions (diagnostic or therapeutic) on humans;
- d) A letter signed by all authors stating a novel and unpublished study. The lack of signature of an author will be interpreted as disinterest or disapproval of publication, and the persons name will be, therefore, editorially excluded;
- e) Complete address of the corresponding author.

Model of Copyright Transfer Letter

Dear Editor,

By the present, we, the undersigned authors, submit this manuscript (*name of study*), hereby written by us and presented as an article (*type – Original; Review; Update; Case Report; etc.*) to the Editorial Board of the Brazilian Journal of Nephrology for publication. In accordance with the regulations contained in the “*Authors Instructions*”, we inform that:

- a) the referred study was performed at (*name of institution*);
- b) the protocol was approved by the institution IRB;
- c) informed consent was obtained for studies that involved humans;
- d) copyright transfer; we irrevocably concede to the Brazilian Society of Nephrology, in the case of acceptance for publication, the authors rights to the study that we are hereby submitting, recognizing that any total or partial reproduction is forbidden without prior and necessary authorization requested in writing and obtained jointly by the SBN;
- e) we have kept a copy of the present submitted manuscript; and
- f) the study was supported financially by (*names of the institutions that gave support for the study*).

With respect to the imperative ethics- underscoring any possible factors that may influence or bias the results of this study- we acknowledge the following conflicts of interest; (*explain, if any, relationships that involve, profesional, financial, or direct or indirect beneficiary conflicts of interest, or explicitly declare the inexistence of such associations*).

To facilitate correspondence exchange, the following author was designated as correspondence author. (*Name of chosen author, followed by the name of the institution, complete postal address, telephone and, if possible, electronic address*).

We presently submit and await manifestation of notification.

Sincerely,

(Date and location, followed by signatures and respective full names)

Preparation of manuscript

Identification page: The first page should contain: a) Title of the Article, which should be complete and concise, describing the subject to which it refers (superfluous words should be omitted). The title in English should also be presented; b) Names of the authors; c) Institution or sector of Institution to which each author is affiliated, accompanied by the respective addresses (personal titles, and positions occupied should not be specified); d) Name of the department and or institution at which the study was performed; e) Indication of the corresponding author; f) If the study was funded, the name of the funding agency should be indicated; g) If the study was based on an academic thesis, the title, year, and institution at which it was presented should be identified; h) If the study was presented at a scientific meeting, indicate the name of the event, location and date.

Abstract and keywords: original articles, short communications, review articles, and updates, written in Portuguese should include, on the second page an abstract in Portuguese and English. Abstracts should identify the objectives, procedures, and conclusions of the study (**maximum 250 words for abstracts that should be structured**). Structured abstracts should present, at the beginning of each paragraph, the name of the subdivisions that compose the formal structure of the article (**Introduction, Methods, Results, Discussion, and Conclusion**). Key words, expressions that represent the subject of the study, should be presented in numbers of 3 to 10, supplied by the author, based on the DeCS (**Descritores em Ciências da Saúde**) published by Bireme, which is a translation of MeSH (**Medical Subject Headings**) of the National Library of Medicine and available on the site: <http://decs.bvs.br>. These should be presented in both Portuguese and English.

Text: The text should be written in accordance with the structure designated for the appropriate category of the article. Citations and referenced cited in the legends of table and figures should be numbered consecutively in the order that they appear in the text (numerical index). The references should be cited in the text without parentheses, exponentially, following the example: References1.

Figures and Graphs: All illustrations (photographs, graphs, drawings etc.) should be submitted individually, in JPG format (in high resolution - 300 dpi). They should be numbered sequentially in the order that they were mentioned in the text, and be clear enough to allow reproduction. Legends for the figures should be sent in a separate file. Photocopies will not be accepted. If any figures have been extracted from other previously published studies, the authors should have prior permission in writing for their reproduction. This authorization should accompany the submitted manuscript.

Statistical analysis: The authors should demonstrate that the statistical procedures utilized were not only appropriate to test the hypothesis of the study, but also correctly interpreted. The levels of statistical significance (e.g., $p < 0.05$; $p < 0.01$; $p < 0.001$) should be identified.

Abbreviations: The abbreviations should be indicated in the text upon the first utilization. Thereafter, the full name should not be repeated.

Name of medication: the generic name should be used.

Citation of machines and equipment: all machines and equipment cited should include the model and name, state and country of manufacturer.

Acknowledgements: Should include the collaboration of persons, groups or institutions that deserve recognition, but are not included as authors; acknowledgement for financial support, technical assistance, etc, should appear before the references.

References: References should be numbered sequentially, in the same order that they were mentioned in the text and identified with numerical characters. The presentation should be based on the “**Vancouver Style**” format, according the following example, and the titles and periodicals should be abbreviated according to the style presented by the **List of Journal Indexed in Index Medicus, of the National Library of Medicine** available at: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. The authors should certify that the cited references in the text are contained in the list of references with the correct dates and authors names. The accuracy of the bibliographical references is the authors’ responsibility. Personal communications, unpublished studies, or ongoing studies should be cited only when absolutely necessary, but should not be included in the list of references; only mentioned in the text with a footer.

The reference list should follow the model of the examples below:

Articles from periodicals (up to six authors)

Almeida OP. Authors of scientific articles: What do such authors do? *Rev Bras Psiquiatr* 1998;20:113-6.

Articles of periodicals (more than six authors)

Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S *et al*. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 1986;315:157-61.

Articles without the name of author

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

Entire books

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Book Chapters

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Books for which the editors (organizers) are authors

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Theses

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly’s access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Papers presented in congresses

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North- Holland;1992. p. 1561-5.

Periodical in electronic format

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from website: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Other types of references should follow the document of the International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver), available at the website: www.icmje.org, October 2004.

Submission of manuscript

The submissions should be done on-line at the website www.jbn.org.br. It is essential that copyright transfer, letters of approval from the ethics committee (when referring to interventional studies on humans-diagnostic or therapeutic), and the authors affirmation of the novelty of the study be sent by fax to the SBN (fax number: +55 11 5573-6000) or scanned and sent by email to jbn@sbn.org.br.

Checklist for article submission

Before sending any manuscript for publication in the Brazilian Journal of Nephrology, authors should verify if the material complies with the following criteria:

Authors

- () First and last name of the authors are presented.
- () Institutions to which each author is affiliated are listed.
- () Letter of presentation complies with ethical requirements signed by all authors, mentioning existing conflicts of interest, cited funding sources and/or financial support, etc).

Title

- () Should be presented in Portuguese, English and short-title.

Type

- () The article type is presented (Original, Review, Case Report, (Update, and others))

Abstract

- () Abstract is structured and contains up to 250 words (Original Article, Short Communication and Case Report).
- () Contains up to 150 words (Review and Update Article).
- () Abstract is in Portuguese and English (except Letter).

Keywords

- () Integrates the vocabulary of Decs (Bireme-Lilacs).
- () Words are presented in Portuguese and English.

References

- () Follow the norms of the Vancouver group (e.g., Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3).
- () Are numbered in the same order that they appear in the text.
- () Are identified by numerals, superscript ie, “according to Johnson¹”.
- () Complies, preferentially with, the limit of 40 for Original Articles, 15 for Short Communications, 15 for Case Reports, 80 for Review Articles, and 40 for Update Articles.

Presentation

- () In the electronic version, the study is retyped into one file in .doc or .rtf format (Microsoft Word).
- () The Tables and Figures do not exceed, together, the maximum of 6 units.
- () In the electronic version, the tables are presented in .doc format (Microsoft Word), or .xlsx (Microsoft Excel).
- () In the electronic version the illustrations (photographs, graphs, drawings, etc.) should be sent individually, in .jpg format (in high resolution - 300 dpi).

ANEXO 4 – INSTRUÇÕES PARA PUBLICAÇÃO NO *CLINICAL CARDIOLOGY*

Clinical Investigations and **Reviews** must be in English. **Clinical Investigations** are limited to 2,500 words, including figure legends. References are limited to 40 and are not counted in the word limit. There is a limit of no more than 5 figures and/or tables; additional figures/tables will publish online-only as supporting information. Authors must provide word count. **Reviews** are limited to 3,000 words, including figure legends. References are limited to 40 and are not counted in the word limit. There is a limit of no more than 5 figures and/or tables; additional figures/tables will publish online-only as supplementary data. Authors must provide word count. **Case Reports** and **Images in Cardiology** submissions are not being accepted as of 2010. All appendices will publish online-only. All work must be reviewed by a native English speaker prior to submission for clarity. Number pages consecutively and arrange as follows: title page, summary and key words, text, acknowledgement(s), references, tables, figure legends, and figures. The title page should contain the title of the paper; a short title; the name(s) and academic degrees of the author(s); the department(s) and institution(s) at which the work was done; the full name and address, including the direct telephone, fax, and/or e-mail of the author to whom all correspondence and reprint requests should be mailed; and acknowledgement of disclosures/support grants. A running title of 30 words should be supplied.

The **summary** is approximately 250 words. For **Clinical Investigations** and **Reviews**, structure as follows: background, hypothesis, methods, results, conclusions.

The text begins with an **introduction** briefly stating what was studied and why.

Methods describes, in sufficient detail to allow replication of the work, the methodology and technology or preparations used. In a clinical trial, patient population should be defined. New or modified methods should be critically evaluated. For well-known methods, references may be supplied. Chemical agents, drugs, anesthetics, and methods of application should be identified (trademarked products require manufacturer name, city, state and country), and route, concentration, frequency, and time of additional doses should be described. It should be stated that investigations were in accordance with the Declaration of Helsinki.

Results should appear in a logical order, with tables and figures.

The **discussion** should interpret results relative to previously published work in the field. Hypotheses and speculations should be clearly labeled.

Conclusions: Authors are encouraged to draw conclusions from their findings and indicate areas of future investigation.

Tables should be numbered with arabic numerals (e.g., Table 1).

Figures will be sized to journal specifications. For graphs, label zero points for both the abscissa and ordinate. Acceptable electronic formats are Photoshop and Illustrator files saved as TIFF or EPS (Illustrator files cannot be outlined). Continuous tone-type images must be saved to CMYK or Grayscale mode with a minimum resolution of 300 pixels per inch. Images must be 300–600dpi and line art must be 600–1200dpi. Maximum submission size: 20 × 28 cm (8 1/2" × 11"). Please remove all

backgrounds (eg, gray, colored) that do not add value to the data; they can affect the image's clarity and are not preferred. Your article may be unsubmitted if images or tables are not prepared accordingly. The Editor reserves the right to remove backgrounds to improve image clarity or resolution, as needed.

Figure legends should be separate from text and figures. All symbols and abbreviations must be identified. For previously published figures, written permission from the copyright holder and the author of the work must be provided at time of submission and proper citation given in the legend.

Values should be given in mean $\pm$ standard deviation ($X \pm SD$).

Citations of reference material in the text should be given by number (rather than by author name).

References are placed at the end of the text. Type double-spaced throughout. List up to three authors; if more than three, list three and "et al." Arrange in a numbered list in order of citation. Abbreviate journal titles according to the Index Medicus and cite inclusive page numbers. Include only published work in the references.

Two Reference Examples:

1. Book

Fox SM, Haskell WL. The exercise stress test: needs for standardization. In: Eliakim M, Neufeld HN, eds. *Cardiology: Current Topics and Progress*. New York, NY: Academic Press; 1970:149–154.

2. Journal

Kim YI, Noble RJ, Zipes DP, et al.: Dissociation of the inotropic effect of digitalis from its effect on atrioventricular conduction. *Am J Cardiol*. 1975;36:459–464.

Abbreviations and acronyms that follow AMA style should be used only in instances of long, frequently used words or phrases and must be defined at first use. For acceptable abbreviations and usage, see the Council of Biology Editors Style Manual at www.councilscienceeditors.org. Units, quantities, and formulas should be expressed according to the recommendations of the International System of Units (SI). For further information, please contact Latoya Fladger, Managing Editor, at latoya@jjeditorial.com.

Note to NIH Grantees Pursuant to NIH mandate:

Wiley-Blackwell will post the accepted version of contributions authored by NIH grant-holders to PubMed Central upon acceptance. It is the responsibility of the author to identify their submission as NIH-funded and alert the editorial staff that it should be deposited to PubMed Central. This accepted version will be made publicly available 12 months after publication. For further information, see www.wiley.com/go/nihmandate.

Trial Designs

The **Trial Design** section of *Clinical Cardiology* intends to publish trial rationale and design papers (also known as "methods papers") for large cardiovascular clinical trials and registries. Preference is given for large phase III randomized clinical trials, but the editors will consider well-designed registries and large phase II or phase IV studies.

Manuscripts may be up to 3000 words and may include up to 40 references and 5 table/figures. Authors should include the following sections:

1. Brief trial summary (< 300 words)
2. Introduction - discussion of the trial rationale and prior relevant data.
Include the trial hypotheses and objectives.
3. Methods - trial design (please include a figure of the trial schema), entry criteria, and statistical section that describes the key endpoints, power/sample size calculation, and major analytic plan.
4. Discussion - place your trial in the context of prior and ongoing trials, and the implications for future practice

Publication of baseline characteristics and baseline data are encouraged, but not required

Appendices that list the trial organization, including major committees, countries, core laboratories, etc. may also be included.

Quality and Outcomes section publishes original research articles focused on cardiology quality and outcomes research. The articles will include original research from registries, performance improvement programs, and other studies relevant to clinical decision making and patient centered outcomes research.

Manuscripts are limited to 3,000 words, including figure legends. References are limited to 40 and are not counted in the word limit. There is a limit of no more than 5 figures and/or tables; additional figures/tables will publish online-only as supporting data. There is also the opportunity to publish accompanying slides as online-only supporting materials.

Clinical Trial Updates

The **Clinical Trial Updates** section was created to publish new analyses from cardiovascular clinical trials, including subgroup analyses or additional end points. We are targeting principal investigators and their colleagues for secondary or substudy trial analyses. Authors should place their trial data in the context of prior and ongoing trials and detail the clinical implications for today's practicing cardiologists.

Manuscripts may be up to 3000 words and may include up to 40 references and 5 table/figures. We welcome supporting information and slide sets that can be published online. We encourage you to contact the editors with submission queries or manuscript ideas. Of note, if authors have had peer reviews from a prior journal and wish to submit them with the manuscript, the editors can consider them and potentially expedite the review and possible publication.

Benefits to Publishing Clinical Trial Designs, Outcomes, and Secondary Analyses in CLC

- *Clinical Cardiology* offers authors rapid peer review and publication of major clinical trials and other original research articles with significant findings that would benefit cardiologists through rapid dissemination. Authors who wish to have manuscripts considered for CLC's rapid peer review process should email a cover letter and abstract

of their article to Latoya Fladger, latoya@jjeditorial.com.

- Clinical Trials authors may publish supplementary materials with their articles that include, but are not limited to, relevant slides and graphics.
- *Clinical Cardiology* offers all articles free-access so there are no barriers to readers accessing clinical trials articles in *CLC*.

Clinical Cardiology

Supplement and Other Special Content Policy

September 2009

1. Scientific Applicability

Requests for supplements and other special content to *Clinical Cardiology* will be considered based on scientific interest and validity. The Business Development Representative of Wiley-Blackwell will discuss the details of the proposed content with the interested party, along with who shall provide an overview proposal of the content to be submitted for evaluation by the Journal's editorial staff and the WileyBlackwell editorial staff.

2. Proposals should include the following information:

a. For Supplements:

- The title of the supplement.
- A Table of Contents that lists all authors and their affiliation and contact information.
- A brief overview of each article with estimated length in typeset pages.
- The guest editor's name, contact information, and written approval indicating he/she has seen or will see and approve all manuscripts prior to submission.
- CME information, if applicable
- A list of all sponsors.
- Sponsorship text including the sponsor's logo that will appear on the front cover and Title Page.

b. For Other Special Content:

- As described above, and adapted based on content type (contact Editorial Office in advance to discuss).

3. Letter of Agreement

A **Clinical Cardiology** Letter of Agreement (LOA) regarding the production costs of the supplement to the journal will be developed by the Business Development Representative and signed by both Wiley-Blackwell and the client prior to manuscript submission. A 50% deposit will be due upon approval of the supplement by the Clinical

Cardiology editors. The balance will be due once the content has published and mailed. All questions pertaining to supplements and other special content submissions should be directed to Dave Slimm by email at (dslimm@wiley.com) or by telephone at (201) 748-6478. All questions pertaining to manuscript submission or editorial specifications should be directed to Phaedra Cress by email at pcress@wiley.com or by telephone at (201) 748-6993.

The following information pertains to accepted proposals and should be reviewed prior to manuscript submission:

1. Copyright, Disclosure, and Permissions

Copyright release forms signed by all authors, and all permissions for copy, illustrations and artwork, must be submitted to the Editorial Office. Additionally, each manuscript should include the following disclosure information on page one of the manuscript: 1) whether authors received, were offered, or declined an honorarium, 2) disclosures and conflicts of interest with industry and information concerning educational grants or other funding, and 3) disclosure of any editorial support associated with the preparation of the manuscripts. Indexing of sponsored content on PubMed is contingent upon the inclusion of complete disclosure information, as outlined above, on a numbered page within the published article. The absence of such information cannot be corrected through publication of an erratum per PubMed's new policy that was initiated in June 2009; it is therefore the responsibility of the authors to supply copyright, disclosure, and permissions information with each submission.

2. Peer-Review Process

All supplement manuscripts undergo a peer-review process identical to that of regularly submitted manuscripts. Two peer reviewers will review the supplement manuscripts and acceptance is not guaranteed. Other special content, which may include, but is not limited to, clinical review papers published within an issue and Expert Panel Discussions, undergo the same peer-review process. If accepted, the articles will be copyedited and typeset and it is the responsibility of the Guest Editor and/or corresponding author of each article and any medical writers to carefully review the page proofs and return them on a timely basis, generally within 48-72 hours, with corrections and revisions to the publisher. Any outstanding signed copyright forms and/or permissions must be submitted prior to publication. Sponsoring clients may review final supplement manuscripts, upon request, only to ensure that all data are correct; the authors of the supplement articles or sponsored content are responsible for the balanced presentation of all research. Timely adherence to the above procedures ensures delivery of the content in accordance with the anticipated time frame of 12 weeks from the time of acceptance to publication. At the time of submission of the editorial content, an estimate of the final page count will be made. On average, it is estimated that 3.5 manuscript pages equal one typeset page.

3. Final supplement manuscript materials should be submitted online at: <http://mc.manuscriptcentral.com/clc> and should be prepared in accordance with the Instructions for Authors (available at www.clinical-cardiology.com).

a. Supplement manuscripts should be submitted under the article type "Supplement" noting that if accepted, it is permissible to include a subhead of, for example, Review or Clinical Investigation, for indexing purposes.