

## FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM IDOSOS CORONARIANOS AGUDOS: COCKCROFT-GAULT É O MELHOR MÉTODO?

Rafaella Italiano Peixoto (1), Lucas Rampazzo Diniz (2), Jessica Myrian de Amorim Garcia (3),  
Keila Lima de Oliveira Diniz (4)

(1) Hospital Real Português de Beneficência em Pernambuco; [rafaellaip@gmail.com](mailto:rafaellaip@gmail.com) (2) Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) [lucasrdiniz@yahoo.com.br](mailto:lucasrdiniz@yahoo.com.br) (3) Hospital Real Português de Beneficência em Pernambuco, [jessicamyrian@hotmail.com](mailto:jessicamyrian@hotmail.com); (4) Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE)

### INTRODUÇÃO

Os pacientes renais crônicos apresentam maior risco de doenças cardiovasculares e de virem a morrer por complicações destas<sup>1</sup>. Mesmo uma pequena variação na Taxa de Filtração Glomerular (TFGe) parece ser significativa como fator de risco para complicações cardiovasculares após um evento de síndrome coronariana aguda (SCA), especialmente em pacientes idosos e com menor fração de ejeção ventricular. Por fim, sabe-se também que a lesão renal aguda, mesmo superada no momento da alta hospitalar, parece predispor ao aumento de mortalidade após SCA<sup>2</sup>.

O presente estudo objetiva avaliar qual fórmula para TFGe para identificar DRC tem melhor poder para prever mortalidade geral intra-hospitalar após evento de SCA e outros desfechos secundários: evolução para terapia renal substitutiva (TRS), tempo de internamento, necessidade de droga vasoativa, ventilação mecânica e uso de antibióticos.

### METODOLOGIA

Trata-se de uma coorte retrospectiva e intra-hospitalar com pacientes idosos admitidos no Centro de Terapia Intensiva em Cardiologia do Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco no período de 01 de Janeiro de 2013 e 31 de Dezembro de 2013.

Os dados para o estudo foram coletados a partir de prontuário eletrônico do serviço e registrados em ficha específica. A coleta foi realizada por profissionais de nível superior e treinados para o uso do sistema eletrônico e registro dos dados. Os indivíduos selecionados tiveram o prontuário analisado desde a admissão no serviço até o encerramento do caso. Considerou-se como caso encerrado aqueles que tiveram alta hospitalar ou faleceram durante o internamento.

Considerou-se como SCA aqueles com história de dor torácica ou história sugestiva de equivalente isquêmico, presença de alterações eletrocardiográficas com aumento ou não de dosagens de marcadores de necrose miocárdica e alterações em exames complementares (ecocardiograma, cineangiocoronariografia)<sup>3</sup>. Para análise dos desfechos, não houve separação dos grupos quanto a presença ou ausência de supra de segmento de ST em eletrocardiograma.

Adotaram-se as fórmulas CG, MDRD simplificada e CKD-EPI as quais foram calculadas com uso de aplicativo da National Kidney Foundation (versão 2014) para Ipad®. O ponto de corte adotado para definição de DRC foi de valores abaixo de 60 (ml/min ou ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), conforme diretrizes internacionais<sup>1</sup>. Devido ao desenho do estudo, não puderam ser incluídos a presença de albuminúria ou outros marcadores de lesão renal. Diante da miscigenação da

(83) 3322.3222

contato@cieh.com.br

[www.cieh.com.br](http://www.cieh.com.br)

população brasileira optou-se por classificar todos os indivíduos como não negros para o cálculo de MDRD e CKD-EPI. No intuito de facilitar a redação, adotou-se o termo de TFGe para os resultados das três fórmulas. Para a dosagem de creatinina foi adotada a reação de Jaffé.

O critério para a inclusão foi indivíduo acima de 60 anos admitido com quadro de SCA. Foram excluídos aqueles em pós-operatório imediato (excetuando-se angioplastia coronariana de emergência) e aqueles já em TRS. Não entraram na análise os admitidos com quadro de parada cardiorrespiratória, pela impossibilidade de confirmar a razão etiológica.

Os dados foram tabulados em software Microsoft Excel para Mac® (versão 2011). Para verificar a concordância entre as fórmulas foi aplicado o Kappa. No intuito de comparar o valor prognóstico de cada fórmula foi adotada a curva ROC (receiver operating characteristic curve) com a área abaixo da curva utilizada para representar a precisão das predições. A associação entre DRC e as variáveis qualitativas (evolução para óbito, necessidade de hemodiálise, de intubação orotraqueal, de antibiótico e de drogas vasoativas – nitroglicerina, noradrenalina e dobutamina) foi avaliada com o teste Qui-Quadrado de Pearson. Para a variável quantitativa tempo de internamento foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. O nível de significância assumido foi de 5%.

## RESULTADOS

A amostra foi composta por 51,6% de gênero masculino, com média de idade de 73,5 anos. As médias para TFGe de CG, MDRD e CKD-EPI foram respectivamente de 70,24 ( $\pm 33,35$ ), 74,70 ( $\pm 30,91$ ) e 69,79 ( $\pm 23,82$ ). A incidência de DRC com uso das fórmulas foi, respectivamente, de 45,0%, 31,1% e 31,1%. O tempo médio de internamento em unidade cardiológica foi de 5,93 dias e de internamento hospitalar de 15,17 dias.

A concordância entre as fórmulas CG e MDRD em relação à classificação de paciente como DRC através da TFGe foi de 0,608 ( $p < 0,001$ ). Entre CG e CKD-EPI foi de 0,608 ( $p < 0,001$ ) e entre MDRD e CKD-EPI foi de 0,925 ( $p < 0,001$ ).

Houve correlação entre DRC e mortalidade geral com as três fórmulas conforme especificado na tabela 01. Na figura 01 estão representadas as curvas ROC para cada uma das fórmulas em relação à mortalidade intra-hospitalar. A área sob a curva (ASC) para a CG foi de 0,701 (IC 95% 0,579-0,822,  $p = 0,006$ ), já para MDRD foi de 0,634 (IC 95% 0,497-0,771,  $p = 0,065$ ) e para CKD-EPI encontrou-se 0,639 (IC 0,504 – 0,775,  $p = 0,054$ ).

Tabela 01: Relação entre a Taxa de Filtração Glomerular estimada pelas fórmulas e os desfechos

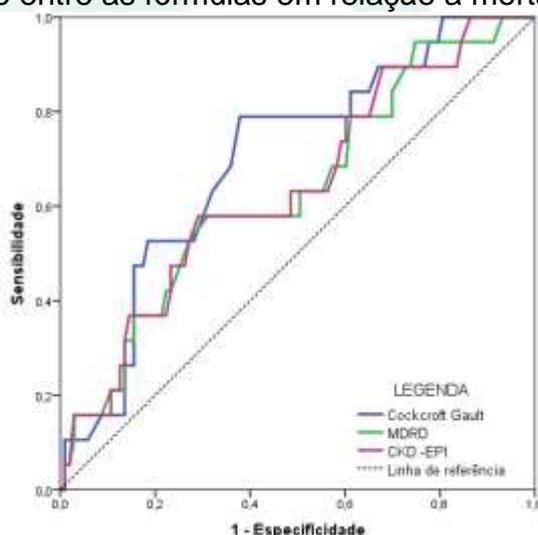
	Cockcroft-Gault			MDRD			CKD-EPI		
	TFGe $\geq 60$ (n=67)	TFG $< 60$ (n=55)	p	TFGe $\geq 60$ (n=84)	TFGe $< 60$ (n=38)	p	TFGe $\geq 60$ (n=84)	TFGe $< 60$ (n=38)	p
Óbito	4 (6,0%)	15 (27,3%)	0,001	9 (10,7%)	10 (26,3%)	0,028	9 (10,7%)	10 (26,3%)	0,028
Dias de Internamento em UTI cardiológica (mediana P25-P75)	3 (2-6)	5 (3-7)	0,037	3 (2 - 5)	4 (2 - 7)	0,047	3 (2-5)	4 (3 - 6)	0,063
Dias de internamento hospitalar	9 (5-15)	11 (7-18,5)	0,017	9 (5 – 15)	11 (9 – 21)	0,024	9,5 (5 – 15)	11 (7 – 19)	0,061

(mediana P25-  
P75)

Escore GRACE

- Leve ( $\leq 108$ )	25 (38,5%)	11 (20,4%)		30 (36,1%)	6 (16,7%)		31 (37,3%)	5 (13,9%)	
- Moderado (109-140)	32 (49,2%)	24 (44,4%)	0,006	38 (45,8%)	18 (50,0%)	0,054	36 (43,4%)	20 (55,6%)	0,034
- Elevado ( $>140$ )	8 (12,3%)	19 (35,2%)		15 (18,1%)	12 (33,3%)		16 (19,3%)	11 (30,6%)	
Intubação orotraqueal	12 (17,9%)	16 (29,1%)	0,144	17 (20,2%)	11 (28,9%)	0,289	17 (20,2%)	11 (28,9%)	0,289
Antibiótico	13 (19,4%)	25 (45,5%)	0,002	17 (20,02%)	21 (55,3%)	<0,001	18 (21,4%)	20 (52,6%)	0,001
Hemodiálise	1 (1,5%)	12 (21,8%)	< 0,001	4 (4,8%)	9 (23,7%)	0,003	4 (4,8%)	9 (23,7%)	0,003
Nitroglicerina	33 (49,3%)	31 (56,4%)	0,434	40 (47,6%)	24 (63,2%)	0,111	41 (48,8%)	23 (60,5%)	0,23
Noradrenalina	8 (11,9%)	14 (25,5%)	0,053	12 (14,3%)	10 (26,3%)	0,109	12 (14,3%)	10 (26,3%)	0,109
Dobutamina	9 (13,4%)	10 (18,2%)	0,472	11 (13,1%)	8 (21,1%)	0,262	13 (15,5%)	6 (15,8%)	0,965

Figura 01: Comparação entre as fórmulas em relação a mortalidade – Curva ROC



Houve relação com óbito, necessidade de antibioticoterapia e de hemodiálise para todos os métodos adotados. Apenas a CKD-EPI não mostrou relação com tempo de internamento em unidade cardiológica ou hospitalar, fato também não verificado na relação entre a MDRD e o escore GRACE.

## Discussão

Estudos em população geral verificaram que pacientes com SCA e DRC eram menos submetidos a tratamento específico<sup>4</sup>. Morici *et al.*<sup>5</sup>, utilizando a CG, identificaram que a TFG serviu de preditor para mortalidade em um ano em idosos com SCA, assim como perda de função ventricular e idade mais avançada. Já Bae *et al.*<sup>16</sup> utilizaram a CKD-EPI e Ford *et al.*<sup>7</sup> a MDRD também encontraram tal correlação. No entanto, nenhum dos autores comparou as três fórmulas.

Na presente análise houve menor correlação entre a CG e as demais fórmulas, a maior foi verificada entre a MDRD e CKD-EPI. Fato já descrito em estudo anterior envolvendo pacientes idosos em ambulatório<sup>9</sup>. A boa correlação entre a MDRD e CKD-EPI já havia sido verificada anteriormente em pacientes com SCA<sup>8,9</sup>. Provavelmente a alta correlação das últimas ocorra pela utilização de as mesmas variáveis para o cálculo, além do desenvolvimento a partir do mesmo padrão-ouro<sup>6,7</sup>. Já a CG adota a idade e a massa corporal, diferente das demais, e foi derivada de estudo utilizando a urina de 24 horas<sup>4</sup>.

O achado de maior prevalência de DRC com a CG em relação às demais fórmulas também pode ser decorrente das variáveis utilizadas, acarretando a TFG ser subestimada nestes indivíduos. Em estudo de coorte britânico, foram encontrados valores mais elevados obtidos pela MDRD em relação a CKD-EPI em idosos com até 70 anos<sup>1</sup>. Após esta idade, houve pouca diferença entre elas e, nos grandes idosos, a CKD-EPI tendeu a aumentar a prevalência de DRC<sup>21</sup>. Estudo recente comparou as três fórmulas com a TFGe através do uso de Tecnécio 99m e mostrou que, nos indivíduos acima de 70 anos, apenas a CG teve medida comparável ao padrão-ouro e os outros dois métodos tendiam a superestimar a TFGe<sup>2</sup>. Estudo brasileiro com idosos e utilizando Crômio 51-EDTA como padrão ouro encontrou melhor acurácia em classificar o indivíduo como renal crônico com MDRD, seguida de CG corrigida pela superfície corpórea e por fim a fórmula Hojs, a qual utiliza a cistatina<sup>3</sup>.

As três medidas adotadas apresentaram correlação com mortalidade, todas com significância estatística. No entanto, avaliando-se a área sob a curva ROC verificou-se melhor acurácia com a CG em relação às outras duas e foi a única a apresentar significância estatística (apesar da CKD-EPI ter apresentado tendência a significância).

Hartopo *et al.*<sup>14</sup>, em segmento intra-hospitalar para SCA, encontraram superioridade da MDRD em relação a CKD-EPI para eventos adversos maiores em TFGe mais baixas. Achado também relatado por outro autor com seguimento de um ano<sup>18</sup>. O oposto foi verificado por AlFaleh *et al.*<sup>15</sup> com as mesmas fórmulas. Fu *et al.*<sup>19</sup>, analisando uma população com média de 86 anos com SCA e segmento de mais de 400 dias mostrou superioridade da CKD-EPI. Já Barra e cols.<sup>16</sup> com população com idade média de 66 anos encontraram melhor ASC para MDRD em relação a CG tanto para mortalidade, quanto para readmissão por IC descompensada num segmento de dois anos. Estes diferentes relatos mostram melhor valor prognóstico das fórmulas mais novas devido, possivelmente, à melhor acurácia para classificar o indivíduos como portador de DRC.

Em relação aos demais desfechos, encontrou-se maior necessidade de antibioticoterapia e hemodiálise para as três fórmulas, além de maior tempo de internamento para CG e MDRD e relação com escores GRACE mais elevados para CG e CKD-EPI. Tais achados provavelmente refletem a gravidade dos pacientes com DRC que demandam mais cuidados de saúde. Apenas CG mostrou tendência com DRC e necessidade de noradrenalina durante o internamento e nenhuma teve relação com uso de nitroglicerina ou dobutamina. No entanto, relato anterior encontrou maior incidência de falência cardíaca e choque cardiogênico com pior função renal<sup>30</sup>.

O presente estudo apresenta como limitação o fato de as fórmulas adotadas não terem sido criadas em populações exclusivamente compostas por idosos, tampouco com quadro coronariano agudo, nem mesmo no Brasil, o que poderia gerar viés nos resultados. Outro fator limitante se deve ao fato de tanto a MDRD quanto a CKD-EPI adotarem como variável o tom de pele dos indivíduos e a dificuldade de classificá-los quanto a este dado na população brasileira.

Não adotou-se ainda um de padrão-ouro para comparação. No entanto, a adoção de medidas para tal seria eticamente discutível para pacientes com quadros graves e agudos, mesmo em um estudo prospectivo. Por fim, vale salientar a perda importante de indivíduos da amostra devido a falta de dados no prontuário, como a pesagem.

## CONCLUSÃO

A fórmula proposta por CG mostrou-se com maior acurácia para prever mortalidade intra-hospitalar em pacientes idosos com aparente DRC síndrome coronariana aguda em relação às fórmulas desenvolvidas recentemente.

## REFERÊNCIAS

1. Moukarbel GV, Yu ZF, Dickstein K, Hou YR, Wittes JT, McMurray JJ, *et al.* The impact of kidney function on outcomes following high risk myocardial infarction: findings from 27 610 patients. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(3):289-299.
2. Choi JS, Kim YA, Kim MJ, Kang YU, Kim CS, Bae EH, *et al.* Relation between transient or persistent acute kidney injury and long-term mortality in patients with myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2013;112(1):41-45.
3. Gravina CF, Rosa RF, Franken RA, Freitas EV, Liberman A, *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes Brasileiras em Cardiogeriatría. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(3 supl.2): 1-112
4. Pitsavos C, Kurlaba G, Panagiotakos DB, Kogias Y, Mantas Y, Chrysohoou C, *et al.* Association of Creatinine Clearance and In-Hospital Mortality in Patients With Acute Coronary Syndromes – The Greeks Study. *Circ J* 2007; 71: 9 – 14.
5. Morici N, Savonitto S, Murena E, Antonicelli R, Piovaccari G, Tucci D, *et al.* Causes of death in patients  $\geq 75$  years of age with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2013;112(1):1-7.
6. Bae EH, Lim SY, Cho KH, Choi JS, Kim CS, Park JW, *et al.* GFR and cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction: results from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(6):795-802.
7. Ford I, Bezlyak V, Stott DJ, Sattar N, Packard CJ, Perry I, *et al.* Reduced Glomerular Filtration Rate and Its Association with Clinical Outcome in Older Patients at Risk of Vascular Events: Secondary Analysis. *PLoS Med.* 2009; 6(1). : e1000016. doi:10. 1371/journal.pmed.1000016.
8. Choi JS, Kim CS, Bae EH, Ma SK, A Y, Jeong MH *et al.* Predicting outcomes after myocardial infarction by using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation in comparison with the Modification of Diet in Renal Disease study equation: results from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 3868–3874.
9. Fu S, Liu Y, Zhu B, Xiao T, Yi S, Bai Y, *et al.* Prognostic abilities of different calculation formulas for the glomerular filtration rate in elderly Chinese patients with coronary artery disease. *Clinical Interventions in Aging* 2013;8 229–237.
10. Roberts GW, Ibsen PM, Schiøler CT. Modified diet in renal disease method overestimates renal function in selected elderly patients. *Age and Ageing.* 2009; 38: 698–703.
11. Carter JL, Stevens P, Irving JE, LAMB EJ. Estimating glomerular filtration rate: comparison of the CKD-EPI and MDRD equations in a large UK cohort with particular emphasis on the effect of age. *Q J Med.* 2011; 104:839–847.
12. Maioli C, Cozzolino M, Galieni M, Sole A, Tagliabue L, Strinchini A, *et al.* Evaluation of renal function in elderly patients: performance of creatinine-based formulae versus the isotopic method using  $^{99m}\text{Tc}$ -diethylene triamine pentaacetic acid. *Nuclear Medicine Communications.*

(83) 3322.3222

contato@cieh.com.br

[www.cieh.com.br](http://www.cieh.com.br)

- 2014; 35 (4): 416-422.
13. Almeida JR, Delfino VDA, Lima RT, Favero ME, Sapienza MT, Matsuo T. Accuracy of glomerular filtration rate estimation formulas for detecting moderate chronic kidney disease in elderly Brazilians. *Geriatrics & Gerontology*. 2013; 7 (1): 46-53.
  14. Hartopo AB, Setianto BY, Gharini PPR. Predictive Value of Different Estimated Glomerular Filtration Rates on Hospital Adverse Events Following Acute Myocardial Infarction. *Acta Medica Indonesiana*. 2013; 45(2): 114 – 122.
  15. AlFaleh HF, Alsuwaida AO, Ullah A, Hersi A, AlHabib KF, AlShahrani A, et al. Glomerular filtration rate estimated by the CKD-EPI formula is a powerful predictor of in-hospital adverse clinical outcomes after an acute coronary syndrome. *Angiology*. 2012;63(2):119-126.
  16. Barra S, Providência R, Silva J, Gomes PL, Seca L, Nascimento J, Leitão-Marques A. Taxa de filtração glomerular: que fórmula deverá ser usada em doentes com enfarte agudo do miocárdio? *Rev Port Cardiol*. 2012;31(7-8):493-502.
  17. Tomaszuk-Kazberuk A, Kozuch M, Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Dobrzycki S, Musiał WJ. Which method of GFR estimation has the best prognostic value in patients treated with primary PCI: Cockcroft-Gault formula, MDRD, or CKD-EPI equation?--A 6-year follow-up. *Ren Fail*. 2011;33(10):983-989.
  18. Abu-Assi E, Lear P, Cabanas-Grandío P, Rodríguez-Girondo M, Raposeiras-Roubin S, Pereira-López E, et al. A comparison of the CKD-EPI, MDRD-4, and Cockcroft-Gault equations to assess renal function in predicting all-cause mortality in acute coronary syndrome patients. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2325-2326.
  19. Morici N, De Servi S, Toso A, Murena E, Tamburrini P, Antonicelli R, et al. Renal function estimation and one-year mortality in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2014;174(1):127-128