



ARTIGO ORIGINAL

Fórmula de CKD-EPI *versus* Cockcroft-Gault na predição de nefropatia induzida por contraste após intervenção coronária percutânea, em pacientes sem disfunção renal significativa



Mário B.G. Nunes^{a,b,*}, Antônio C. Filho^a, Valéria R.C. Alvares^c, Rafael Meneguz-Moreno^a, Edgar Lamas^a, Vitor Loures^a, Daniel Chamié^a, Alexandre Abizaid^a

^a Sessão de Cardiologia Intervencionista, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, Brasil

^b Sessão de Cardiologia Intervencionista, Fundação Estadual Hospital de Clínicas Gaspar Vianna, Belém, Brasil

^c Departamento de Nefrologia, Faculdade de Medicina do Hospital das Clínicas de São Paulo, Hospital das Clínicas de São Paulo, São Paulo, Brasil

Recebido a 9 de dezembro de 2016; aceite a 5 de maio de 2017

Disponível na Internet a 17 de janeiro de 2018

PALAVRAS-CHAVE

Intervenção coronária percutânea;
Taxa de filtração glomerular;
Meios de contraste

Resumo

Introdução: Nefropatia induzida por contraste (NIC) após intervenção coronária percutânea (ICP) em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) ≥ 60 mL/min, estimada pela equação de Cockcroft-Gault (c-G), não é infrequente. O objetivo desse estudo foi avaliar a capacidade da equação CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) em prever NIC em indivíduos sem disfunção renal significativa basal pela fórmula C-G.

Métodos: Incluídos pacientes submetidos a ICP entre 2008-2013, com TFG basal ≥ 60 mL/min pela equação de C-G. Estes indivíduos foram divididos em dois grupos, conforme ocorrência ou não de NIC. Para todos os casos, foi calculada a TFG basal conforme a equação do CKD-EPI.

Resultados: A amostra consistiu de 140 pacientes. A TFG C-G basal foi de $87,5 \pm 21,3$ mL/min e de $77,1 \pm 15,0$ mL/min/ $1,73$ m² para CKD-EPI. NIC ocorreu em 84,6% dos pacientes com TFG CKD-EPI basal < 60 mL/min/ $1,73$ m², contra 51,1% daqueles com TFG CKD-EPI basal ≥ 60 mL/min/ $1,73$ m² ($p=0,021$). Indivíduos masculinos ou com peso corporal elevado apresentaram mais frequentemente TFG CKD-EPI basal < 60 mL/min/ $1,73$ m². Contraste não-iônico e TFG CKD-EPI basal ≥ 60 mL/min/ $1,73$ m² foram fatores protetores à ocorrência de NIC. Em indivíduos com creatinina $< 1,0$ mg/dL, o achado de TFG superestimada por C-G, mas não pelo CKD-EPI, foi mais frequente (sensibilidade de 100,0%; especificidade de 52,0%).

Conclusões: Em pacientes sem disfunção renal por C-G, submetidos a ICP, o achado de TFG CKD-EPI < 60 mL/min/ $1,73$ m² implicou em maior chance de NIC, principalmente entre indivíduos do sexo masculino e de maior massa corpórea.

© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correio eletrônico: mariobarbosa@yahoo.com.br (M.B.G. Nunes).

KEYWORDS

Percutaneous coronary intervention; Glomerular filtration rate; Contrast media

CKD-EPI versus Cockcroft-Gault formula for predicting contrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention in patients without significant renal impairment

Abstract

Introduction: Individuals with glomerular filtration rate (GFR) ≥ 60 ml/min/1.73 m² estimated by the Cockcroft-Gault formula (CG) who undergo percutaneous coronary intervention (PCI) frequently develop contrast-induced nephropathy (CIN). This study aimed to assess whether individuals with significant renal impairment assessed by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula, but not by CG, more often develop CIN following PCI than those without renal impairment by either formula.

Methods: In this cross-sectional study analyzing patients with baseline CG GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m² before PCI, subjects were divided into two groups according to CIN occurrence. Baseline CKD-EPI GFR was calculated for all patients.

Results: We analyzed 140 patients. Baseline GFR was 87.5 ± 21.3 and 77.1 ± 15.0 ml/min/1.73 m² for CG and CKD-EPI, respectively. CIN occurred in 84.6% of individuals with baseline CKD-EPI GFR < 60 ml/min/1.73 m² vs. 51.1% of those without. Males and those with higher body mass index were more likely to present baseline CKD-EPI GFR < 60 ml/min/1.73 m² ($p = 0.021$). Non-ionic contrast agent use and baseline CKD-EPI GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m² were protective factors against CIN. Greater amounts of contrast agent and acute coronary syndrome were associated with higher CIN risk. In subjects with serum creatinine < 1.0 mg/dl, GFR was more likely to be overestimated by CG, but not by CKD-EPI (sensitivity 100.0%; specificity 52.0%).

Conclusion: In patients undergoing PCI without renal dysfunction by CG, a finding of CKD-EPI GFR < 60 ml/min/1.73 m² was associated with a higher probability of CIN, especially among men and those with higher body mass index.

© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introdução

A nefropatia induzida por contraste representa uma forma de injúria renal aguda, que ocorre dentro de poucos dias após a exposição à meios de contraste iodados, frequentemente utilizados em procedimentos médicos diagnósticos e terapêuticos. Na última década, a nefropatia induzida por contraste (NIC) foi identificada como a terceira causa mais comum de insuficiência renal adquirida no ambiente hospitalar, com implicações prognósticas importantes¹⁻⁵ no curto e longo prazo.

Diversos fatores já foram identificados como preditores para ocorrência de NIC. Indivíduos com disfunção renal pré-existente representam o subgrupo de maior risco pra seu desenvolvimento⁶⁻¹⁰. Portanto, a identificação de tais pacientes é de fundamental importância para a implementação de estratégias de prevenção da ocorrência de NIC^{2,3,10-12}.

Relação direta já foi demonstrada entre os níveis de creatinina sérica (sCr) e o risco para desenvolvimento de NIC, ou seja, quanto maior a sCr basal, maior a chance de desenvolver NIC¹⁰. No entanto, a sCr é um marcador imperfeito para mensuração da função renal, em especial pela sua baixa sensibilidade para monitorar alterações na função renal, uma vez que reduções $> 50\%$ na taxa de filtração glomerular (TFG) podem ocorrer antes que qualquer aumento na sCr seja observado. Dessa forma, métodos que permitam estimar a TFG são desejáveis para identificar os pacientes de maior risco para desenvolvimento de NIC.

Pela sua praticidade e facilidade de uso, o cálculo do *clearance* de creatinina (Cl.Cr.) é uma das formas mais

utilizadas para estimar a TFG na prática médica, e a fórmula de Cockcroft-Gault (C-G) o recurso mais utilizado para este fim, com reprodutibilidade e acurácia satisfatórias^{13,14}. Considera como variáveis o peso, sexo, idade e sCr. No entanto, apesar da grande factibilidade de memorização e aplicação, a equação de C-G tem perda de acurácia quando empregada na avaliação de alguns contextos clínicos ou populações específicas, especialmente os obesos e idosos¹⁵⁻²⁰.

A equação alternativa proposta para estimar a TFG pelo grupo de estudos *Modification of Diet in Renal Diseases* (MDRD) considera a utilização de seis variáveis: sCr, idade, etnia, sexo e níveis de ureia sanguínea nitrogenada (BUN) e albumina sérica. No entanto, esta ferramenta foi validada apenas para pacientes com doença renal crônica, não sendo aplicável no cenário da injúria renal aguda. A fórmula MDRD frequentemente subestima a TFG em pacientes com TFG real, medida, maior que 60 mL/min. Como não possuem ajuste para a massa corporal, também subestimam a TFG para pessoas obesas e a superestimam em indivíduos de baixo peso, em comparação com a fórmula de C-G^{17,18,21-23}.

Estes aspectos têm grande importância prática, uma vez que medidas de prevenção da NIC não são rotineiramente aplicadas em pacientes sem disfunção renal significativa – estágios 1 e 2 da doença renal crônica. No entanto, não é incomum o desenvolvimento de NIC em pacientes sem disfunção renal basal significativa (TFG estimada ≥ 60 mL/min) pelas equações de C-G e MDRD²⁴.

Em 2009, Levey et al.²⁵ descreveram a equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), uma nova ferramenta para estimar a TFG, a qual

demonstrou melhor performance, com maior acurácia e menos erros em estimar a TFG em comparação com as fórmulas de C-G e MDRD, especialmente quando a TFG era maior que 60 mL/min/1,73 m². Esta equação foi validada em populações, sexo, etnias, comorbidades e contextos clínicos^{15-17,20,21,26-33}.

Face ao exposto, visamos com essa pesquisa avaliar o poder discriminatório da equação CKD-EPI para prever a ocorrência de NIC em pacientes sem disfunção renal significativa (TFG \geq 60 mL/min) pela fórmula de C-G após intervenção coronária percutânea (ICP).

Métodos

Desenho do estudo e seleção dos pacientes

O presente estudo tem caráter retrospectivo, observacional e analítico-descritivo. No período compreendido entre fevereiro de 2008 e agosto de 2013, foram avaliados retrospectivamente os registros hospitalares de uma coorte histórica de pacientes consecutivos, sem disfunção renal significativa basal pela fórmula de C-G, submetidos à ICP no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), e que desenvolveram NIC.

O cálculo do Cl.Cr. estimado pela fórmula de C-G é realizado em todos os pacientes em nossa instituição, previamente à realização de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, com o intuito de identificar os indivíduos que possuem maior risco para desenvolvimento NIC e, portanto, instituir medidas preventivas para esta população. Para todos os paciente incluídos no presente estudo, calculamos, de forma retrospectiva, a TFG pela fórmula CKD-EPI antes e depois da ICP. Em todos os casos, o Cl.Cr. estimado pela fórmula de C-G também foi estimado após a ICP.

Todos os pacientes incluídos possuíam Cl.Cr. \geq 60 mL/min de acordo com estimativa pela fórmula de C-G basal. Os indivíduos participantes foram alocados em dois grupos. Um grupo controle foi composto por pacientes sem disfunção renal basal significativa pela fórmula de C-G e que não desenvolveram NIC. O outro grupo foi constituído de pacientes sem disfunção renal conforme C-G, porém que evoluíram com NIC.

Foram excluídos os pacientes que não possuíam medidas da sCr pré-procedimento, ou pacientes que receberam alta hospitalar no mesmo dia da ICP, para os quais não foi coletada Cr nos dias seguintes, consequentemente inviabilizando a verificação da ocorrência de NIC.

Entre fevereiro de 2008 e agosto de 2013, foram realizadas 9249 ICP em nossa instituição. Destas, 8046 (86,9%) possuíam medidas da sCr basal com possibilidade de cálculo do Cl.Cr. pela fórmula de C-G. Com base nos registros do banco de dados, encontramos 123 pacientes sem disfunção renal significativa, que evoluíram com injúria renal aguda pós-ICP.

Como o número de indivíduos do grupo controle excedeu em demasia aqueles que evoluíram com NIC, calculamos um número mínimo de participantes para este grupo, que pudesse ser estatisticamente representativo da população de estudo. Baseados na variabilidade da TFG – tanto pelas equações de C-G e CKD-EPI – observada entre todos os

pacientes sem disfunção renal basal significativa pela fórmula de C-G – e que não tenham desenvolvido NIC pós-ICP, foi calculada uma amostra mínima de 12 indivíduos para esse fim. Por fim, para a composição da amostra referente ao grupo controle, incluímos o primeiro caso de cada mês (compreendido no período definido para esta pesquisa), com TFG C-G \geq 60 mL/min que não evoluiu para NIC. Dessa forma, o grupo controle foi composto por 67 indivíduos.

Coleta de dados

Foi elaborado protocolo para coleta dos dados relevantes em questionário padronizado, semifechado, com referência às características demográficas, clínicas e laboratoriais, pré e pós-ICP. Essas informações foram obtidas por meio de consulta no banco de dados eletrônico do Serviço de Cardiologia Invasiva do IDPC. Quando julgado necessário pelos autores, as mesmas foram confirmadas após análise do registro médico dos pacientes.

Definições

O Cl.Cr. estimado pela fórmula de C-G foi calculado como previamente descrito por Cockcroft e Gault¹⁴. A equação CKD-EPI foi calculada como originalmente descrita por Levey et al.²⁵.

A NIC foi definida como uma diminuição aguda da função renal, não explicada por outras causas que não a exposição ao meio de contraste, caracterizada por um aumento absoluto \geq 0,5 mg/dL na sCr ou queda \geq 25% da TFG, estimada por qualquer das equações aplicadas³⁴.

Análise estatística

Tratamento estatístico descritivo e analítico dos dados obtidos foi realizado com o auxílio do *software* IBM® SPSS 21.0.0.0®. As variáveis contínuas foram expressas como média \pm DP, enquanto as variáveis categóricas como número e porcentual. A significância estatística da diferença intergrupos para uma mesma variável foi determinada pelo teste do χ^2 , ou exato de Fischer, para as categóricas e teste de Mann-Whitney para as contínuas. O nível de significância adotado foi de 5,0%. Análise de regressão linear foi utilizada para a determinação dos coeficientes de correlação entre os valores obtidos pelas fórmulas de C-G e CKD-EPI. Análise bayesiana das mensurações obtidas pelas fórmulas de C-G e CKD-EPI incluíram estimativas da área sob a curva *receiver-operating characteristic curve* (ROC), identificação dos pontos de corte ótimos para prever a ocorrência de NIC e suas sensibilidade e especificidade associadas. A classificação de Swets modificada foi utilizada para classificar a eficiência diagnóstica das fórmulas de C-G e CKD-EPI de acordo com os valores sob a curva ROC como: baixa (< 70%), moderada (entre 70-90%) e alta (> 90%). Análise de regressão logística multivariada foi realizada em caráter exploratório para a definição dos preditores de NIC e reclassificação da TFG pelo CKD-EPI.

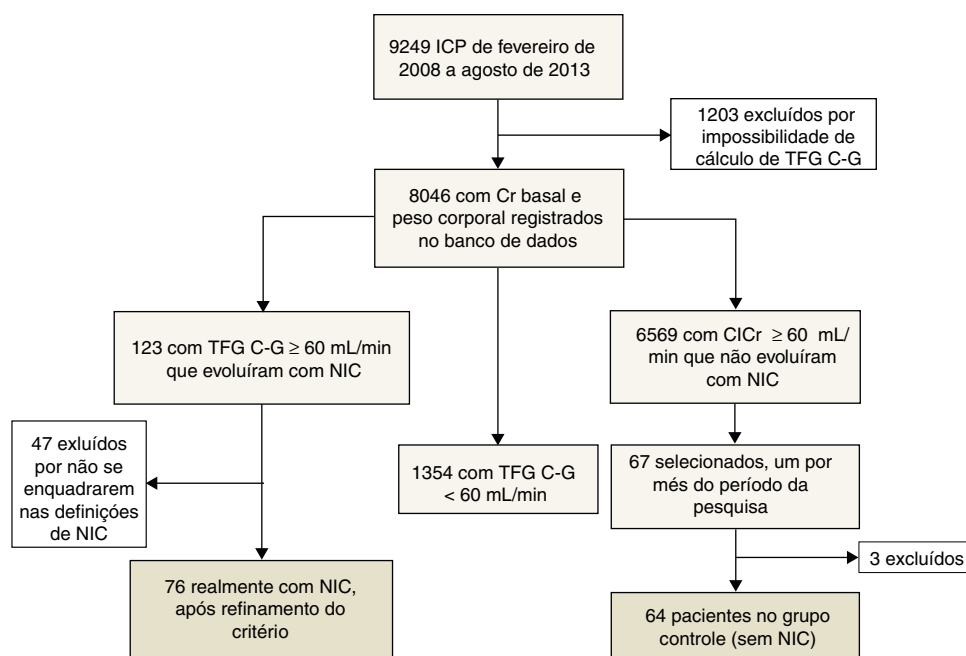


Figura 1 Fluxograma de recrutamento dos pacientes. Cr: creatinina sérica; NIC: nefropatia induzida por contraste; TFG C-G: taxa de filtração glomerular, estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault.

Resultados

Após análise caso a caso e aplicação precisa das definições de NIC, 76 pacientes foram elegíveis para a composição final do grupo NIC. O grupo controle, inicialmente composto por 67 indivíduos, teve exclusão de três casos, após constatação de discrepância entre os valores de sCr registrados no banco de dados e àqueles divulgados pelo laboratório de análises clínicas, totalizando 64 pacientes (Figura 1).

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes que desenvolveram NIC e os do grupo controle acerca da idade, sexo, raça ou índice de massa corpórea (IMC) (Tabela 1). Em relação às comorbidades, síndrome coronariana aguda e doença arterial coronariana pré-existente foram mais frequentes no grupo NIC. Uso de estatinas, betabloqueadores e bloqueadores dos canais cálcio foi mais comum entre a população que evoluiu com injúria renal aguda.

O uso de agentes de contraste mais nefrotóxicos foi maior no grupo NIC, assim como o volume de contraste administrado.

Os pacientes do grupo NIC apresentaram valor médio de sCr mais alto que o grupo controle, porém sem diferença estatística entre a estimativa de TFG basal pela equação de C-G. De forma geral, a equação CKD-EPI apresentou valores de TFG menores do que os fornecidos pela fórmula de C-G, independentemente do grupo ao qual os pacientes foram alocados (NIC ou controle) ou período de observação (pré ou pós-ICP). Dentre os pacientes sem disfunção renal basal significativa pela fórmula de C-G, a aplicação do CKD-EPI sobre os valores de sCr basal reclassificou a TFG para níveis menores que $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ em 13 (9,2%) indivíduos, sendo 11 (14,5%) no grupo NIC e dois (3,1%) no grupo controle ($p=0,03$). Sexo masculino e IMC elevado se associaram com níveis de TFG $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ após aplicação da

equação CKD-EPI ($p=0,007$) (Tabela 2). Em ambos os grupos, a TFG pós-procedimento também foi menor quando calculada pelo CKD-EPI, em comparação com a fórmula de C-G (Tabela 1).

Os pacientes que desenvolveram NIC apresentaram pior evolução intra-hospitalar do que os pacientes do grupo controle, com aumento do período de internação e maior mortalidade.

Pacientes com TFG basal $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ pelo CKD-EPI evoluíram com maior elevação de sCr e queda da TFG pós-procedimento. Nesse mesmo subgrupo, 69,2% dos pacientes evoluíram a óbito, contra apenas 3,1% no grupo com TFG basal $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ pelo CKD-EPI ($p<0,001$).

O uso de contraste não-iônico e TFG CKD-EPI basal $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ foram fatores protetores à ocorrência de NIC, conforme regressão multivariada. Síndrome coronariana aguda e maior volume de contraste estiveram associados a maior risco de disfunção renal aguda pós-procedimento (Tabela 3).

Sexo masculino, peso corporal, IMC e raça negra foram preditores de redução da TFG, quando calculada pelo CKD-EPI em indivíduos sem disfunção renal basal significativa pelo C-G. Quando aplicada regressão multivariada, apenas peso corporal e sexo masculinos se confirmaram preditores de TFG basal $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ pelo CKD-EPI (Tabela 4). O IMC não está relacionado a redução da TFG pelo CKD-EPI, pois, conforme o princípio da colinearidade, tem alta correlação com o valor do peso corpóreo, sendo influenciado por este.

Foram plotadas duas curvas ROC utilizando como variável dependente e contínua os níveis de sCr basal e a TFG basal conforme equação de C-G, projetando valores de corte a partir dos quais é possível encontrar TFG basal $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ pela equação do CKD-EPI (Figura 2). A TFG basal por C-G não teve associação significativa com TFG CKD-EPI basal $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

Tabela 1 Características demográficas e clínicas da população de estudo, conforme evolução ou não para nefropatia induzida por contraste

	NIC (n = 76)	Controle (n = 64)	p
<i>Idade (média ± DP)</i>	61,75 ± 9,70	60,55 ± 8,42	0,439
<i>Sexo</i>			0,639
Homens	55 (72,4%)	44 (68,8%)	
Mulheres	21 (27,6%)	20 (31,3%)	
<i>Raça</i>			0,062
Negros	5 (6,6%)	0	
Não negros	71 (93,4%)	64 (100,0%)	
<i>IMC (kg/m²)</i>	28,9 ± 5,1	28,1 ± 4,8	0,505
< 20 (baixo peso)	0	1 (1,6%)	
≥ 20 e < 25 (normal)	19 (25%)	14 (21,9%)	
≥ 25 e < 30 (sobrepeso)	30 (39,5%)	27 (42,2%)	
≥ 30 (obesidade)	27 (35,5%)	22 (34,4%)	
<i>Síndrome metabólica</i>	8 (10,5%)	7 (10,9%)	0,937
<i>Diabetes</i>	31 (40,8%)	25 (39,1%)	0,835
<i>Hipertensão arterial sistêmica</i>	56 (73,7%)	55 (85,9%)	0,074
<i>Tabagismo</i>	14 (18,4%)	12 (18,8%)	0,960
<i>Ex-tabagista</i>	18 (23,7%)	18 (28,1%)	0,549
<i>Dislipidemia</i>	47 (61,8%)	49 (76,6%)	0,061
<i>História familiar de DAC</i>	2 (2,6%)	1 (1,6%)	1,000
<i>DAC conhecida</i>	31 (40,8%)	41 (64,1%)	0,006
<i>Insuficiência cardíaca</i>	2 (2,6%)	2 (3,1%)	1,000
<i>Síndrome coronariana aguda</i>	34 (44,73%)	3 (4,68%)	< 0,001
<i>Medicações</i>			
AAS	69 (90,78%)	60 (93,75%)	0,516
Estatina	59 (77,63%)	58 (90,62%)	0,038
Diurético	11 (14,47%)	11 (17,18%)	0,660
iECA ou BRA	59 (77,63%)	52 (81,25%)	0,598
Betabloqueador	44 (57,89%)	50 (78,12%)	0,011
Bloqueador de canais de cálcio	4 (5,26%)	16 (25%)	< 0,001
Tienopiridínicos	56 (73,68%)	51 (79,68%)	0,404
<i>Creatinina pré-ICP (mg/dL)</i>	1,00 ± 0,19	0,89 ± 0,20	< 0,001
<i>TFG pré-ICP – Cocroft-Gault (mL/min)</i>	87,72 ± 21,49	94,53 ± 24,66	0,082
<i>TFG pré-ICP – CKD-EPI (mL/min)</i>	76,35 ± 15,24	85,1 ± 15,22	< 0,001
<i>Creatinina pós-ICP (mg/dL)</i>	1,81 ± 0,67	0,88 ± 0,21	< 0,001
<i>TFG pós-ICP – Cocroft-Gault (mL/min)</i>	49,72 ± 16,83	96,27 ± 27,88	< 0,001
<i>TFG pós-ICP – CKD-EPI (mL/min)</i>	41,19 ± 12,86	86,01 ± 15,94	< 0,001
<i>Tipo de contraste</i>			< 0,001
Iônico de alta osmolaridade	20 (26,31%)	0	
Iônico de baixa osmolaridade	51 (67,1%)	64 (100%)	
Não-iônico de baixa osmolaridade	5 (6,6%)	0	
<i>Volume de contraste (ml)</i>	106, 55 ± 67, 64	83,13 ± 46,95	0,007
<i>Sangramento maior (critério GUSTO)</i>	6 (7,9%)	1 (1,6%)	0,125
<i>Óbito</i>	13 (17,1%)	0	< 0,001
<i>Dias de internação</i>	5,71 ± 4,99	2,17 ± 0,55	< 0,001

BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina; DAC: doença arterial coronária; DP: desvio padrão; ICP: intervenção coronária percutânea; iECA: inibidores da enzima de conversão de angiotensina; IMC: índice de massa corpórea; NIC: nefropatia induzida por contraste; TFG: taxa de filtração glomerular.

Considerando os valores de sCr pré-procedimento, um ponto de corte de 1,0mg/dL tem sensibilidade de 100,0%, com especificidade de 52,0%, para encontrar TFG CKD-EPI basal < 60 ml/min/1,73 m² (p = 0,002). Para valores intermediários de sensibilidade e especificidade (69,2 e 77,9%, respectivamente), um valor de corte de 1,05 mg/dL de sCr é mais adequado.

Discussão

A análise rotineira da função renal é parte essencial da avaliação clínica prévia à ICP ou qualquer procedimento médico em que se utilize contraste iodado. A TFG é considerada o marcador mais fidedigno da função renal, seja na vigência ou na ausência de condição patológica²⁵. Como

Tabela 2 Características demográficas e clínicas da população de estudo, conforme presença de disfunção renal significativa pelo CKD-EPI

	CKD-EPI < 60 mL/min (n = 13)	CKD-EPI ≥ 60 mL/min (n = 127)	p
<i>Idade</i>	62,77 ± 8,24	61,04 ± 9,22	0,341
<i>Sexo</i>			0,007
Homens	5 (38,5%)	94 (74,0%)	
Mulheres	8 (61,5%)	33 (26,0%)	
<i>Raça</i>			0,068
Negros	2 (15,4%)	3 (2,4%)	
Não negros	11 (84,6%)	124 (97,6%)	
<i>IMC (kg/m²)</i>	34,12 ± 4,76	28,03 ± 4,66	< 0,001
< 20 (baixo peso)	0	1 (0,8%)	
≥ 20 e < 25 (normal)	0	33 (26,0%)	
≥ 25 e < 30 (sobrepeso)	3 (23,1%)	54 (42,5%)	
≥ 30 (obesidade)	10 (76,9%)	39 (30,7%)	
<i>Medicações</i>			
AAS	12 (92,3%)	117 (92,1%)	0,981
Estatina	9 (69,2%)	108 (85,0%)	0,142
Diurético	3 (23,1%)	19 (15,0%)	0,430
iECA ou BRA	11 (84,6%)	100 (78,7%)	0,618
Betabloqueador	9 (69,23%)	85 (66,9%)	0,866
Bloqueador de canais de cálcio	3 (23,1%)	17 (13,4%)	0,398
Tienopiridínicos	7 (53,8%)	100 (78,7%)	0,043
<i>Creatinina pré-ICP (mg/dL)</i>	1,23 ± 0,21	0,92 ± 0,18	< 0,001
<i>TFG pré-ICP – Cocroft-Gault (ml/min)</i>	78,57 ± 9,58	92,09 ± 23,79	0,041
<i>TFG pré-ICP – CKD-EPI (ml/min)</i>	54,20 ± 4,88	83,02 ± 13,97	< 0,001
<i>Creatinina pós-ICP (mg/dL)</i>	2,06 ± 0,89	1,32 ± 0,63	< 0,001
<i>TFG pós-ICP – Cocroft-Gault (ml/min)</i>	47,12 ± 11,76	73,45 ± 32,81	0,001
<i>TFG pós-ICP – CKD-EPI (ml/min)</i>	33,23 ± 11,11	64,59 ± 25,99	< 0,001
<i>NIC</i>	11 (84,6%)	65 (51,1%)	0,021
<i>Síndrome metabólica</i>	0	15 (11,8%)	0,360
<i>Diabetes</i>	7 (53,8%)	49 (38,6%)	0,284
<i>Hipertensão arterial sistêmica</i>	12 (92,3%)	99 (78,0%)	0,223
<i>Tabagismo</i>	1 (7,7%)	25 (19,7%)	0,461
<i>Ex-tabagista</i>	2 (15,4%)	34 (26,8%)	0,514
<i>Dislipidemia</i>	10 (76,9%)	86 (67,7%)	0,495
<i>História familiar de DAC</i>	0	3 (2,4%)	1,000
<i>DAC conhecida</i>	4 (30,8%)	68 (53,5%)	0,149
<i>Insuficiência cardíaca</i>	0	4 (3,1%)	1,000
<i>Síndrome coronariana aguda</i>	5 (38,5%)	32 (25,2%)	0,301
<i>Tipo de contraste</i>			0,520
Iônico de alta osmolaridade	1 (7,7%)	19 (15,0%)	
Iônico de baixa osmolaridade	11 (84,6%)	104 (81,9)	
Não-iônico de baixa osmolaridade	1 (7,7%)	4 (2,1%)	
<i>Volume de contraste (ml)</i>	110,76 ± 48,03	94,31 ± 61,09	0,104
<i>Sangramento maior (critério GUSTO)</i>	0	7 (5,5%)	0,385
<i>Óbito</i>	9 (69,2%)	4 (3,1%)	< 0,001
<i>Dias de internação</i>	4,23 ± 2,35	4,08 ± 4,23	0,091

BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina; DAC: doença arterial coronária; ICP: intervenção coronária percutânea; iECA: inibidores da enzima de conversão de angiotensina; IMC: índice de massa corpórea; NIC: nefropatia induzida por contraste; TFG: taxa de filtração glomerular.

esse índice não é medido de maneira fácil, na prática clínica nós utilizamos de equações para gerar sua estimativa, como a de C-G, MDRD, CKD-EPI, entre outras. Matematicamente, essas fórmulas se diferenciam entre si na maneira como combinam suas variáveis comuns, como os valores de sCr, idade, raça, sexo, peso corporal ou superfície de área

corpórea. Na prática, cada uma dessas equações foi validada em populações específicas e variadas, de modo que seu uso apropriado vai se adequar ao contexto clínico em foco^{16,23,28,29,31,35,36}.

A presença de disfunção renal prévia, com TFG estimada < 60 ml/min, é o preditor mais importante de NIC

Tabela 3 Preditores de NIC em pacientes com TFG > 60 pela equação de Cocroft-Gault, conforme análise multivariada

	Odds Ratio	IC 95%	p
DAC conhecida	0,43	0,16 – 1,11	0,084177
Síndrome coronariana aguda*	63,46	13,64 – 477,94	< 0,001
Contraste não-iônico*	0,03	0,006 – 0,16	< 0,001
Volume de contraste*	1,01	1,001 – 1,020	0,03
TFG C-G pré-ICP	0,99	0,97 – 1,02	0,80
TFG CKD-EPI pré-ICP \geq 60 ml/min*	0,95	0,92 – 0,98	0,013220

* Variáveis estatisticamente significativas.

Tabela 4 Preditores de reclassificação da estimativa de taxa de filtração glomerular pela fórmula do CKD-EPI, conforme análise multivariada

	Odds ratio	IC 95%	p
Peso corporal*	1,05	1,02-1,11	0,00159
Sexo masculino*	4,55	1,42-16,45	0,0122
Raça negra	5,55	0,46-65,25	0,15903

* Variáveis estatisticamente significativas.

após ICP. Porém, a prática clínica mostra que, mesmo em populações sem disfunção renal significativa, o desenvolvimento de injúria renal aguda pós-procedimento não é infrequente. Chong et al.²⁴ demonstraram que idade, sexo feminino, diabetes em uso de insulina, hipotensão arterial, anemia e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo são importantes preditores de NIC em indivíduos com sCr normal. Atualmente, parcela significativa do volume de procedimentos nos serviços de cardiologia intervencionista são realizados de maneira eletiva^{37,38}. Em função disso, muitas vezes não temos disponível o histórico médico amplo do indivíduo, dificultando a identificação desses preditores

na admissão pré-procedimento. Esses fatos reforçam a necessidade de um maior refinamento na avaliação desses pacientes.

No presente estudo, identificamos que 9,2% dos pacientes com função renal basal pela equação de C-G, de fato, já tinham redução da TFG ao aplicar a fórmula do CKD-EPI. Mais que isso, deste subgrupo, 84,6% evoluiu com NIC. O modelo de regressão logística aplicado demonstrou que para os pacientes onde a equação de C-G possivelmente superestimou a TFG, o achado de TFG < 60 mL/min/1,73 m² pela fórmula do CKD-EPI foi preditor independente de evolução para injúria renal aguda. Na nossa amostra, outros fatores clássicos de NIC, independentes da função renal prévia, se confirmaram, como vigência de síndrome coronariana aguda, tipo e volume do contraste empregado. A ausência de fatores clássicos para NIC na presente análise é multifatorial, especialmente em função do tamanho reduzido da amostra (principalmente em relação a idade e prevalência de diabetes) e de informações incompletas no banco de dados utilizado (níveis de hemoglobina sérica e fração de ejeção do ventrículo esquerdo)³⁹⁻⁴¹.

Particularmente, em relação ao fato de indivíduos do sexo masculino e de maior peso corporal, a TFG calculada

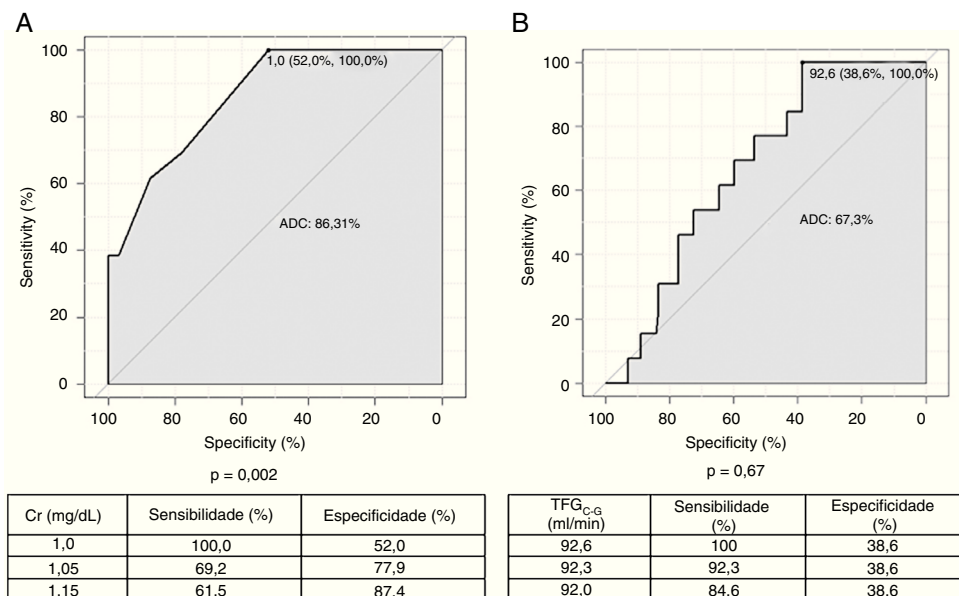


Figura 2 Curva ROC dos valores de creatinina sérica (A) e da taxa de filtração glomerular estimada conforme a equação de Cocroft-Gault (B), em função de TFG < 60 mL/min pela equação do CKD-EPI. ADC: área dentro da curva; Cr: creatinina sérica; TFG C-G: taxa de filtração glomerular, estimada pela fórmula de Cocroft-Gault.

pela equação do CKD-EPI teve valores absolutos menores. Em relação ao peso, o impacto matemático desta variável sobre a estimativa da TFG pela fórmula do CKD-EPI é menor do que quando aplicado à equação de C-G. Desse modo, existe maior pré-disposição para C-G subestimar a TFG em indivíduos obesos e com sobrepeso, os quais foram maioria na nossa amostra. No que diz respeito ao gênero, a fórmula de C-G usa como fator de correção o valor de 0,85 para o sexo feminino. Já no CKD-EPI, o índice de correção é de 0,7 para homens e 0,9 para mulheres, ambos em forma de potência com expoente negativo, influenciando de maneira diretamente proporcional a estimativa de TFG^{13,15,25,42}.

Apesar da frequência de uso de diferentes categorias de meio de contraste ter divergido significativamente entre os indivíduos que evoluíram ou não para NIC, isso não aconteceu quando categorizamos os pacientes quanto a presença de disfunção renal prévia pela fórmula do CKD-EPI. Fato confirmado na análise multivariada, onde ratificamos a reclassificação da função renal pré-ICP como preditor de evolução para NIC, independente do agente de contraste empregado.

Adicionalmente, a análise da curva ROC nos mostra que valores de Cr menores que 1,0 mg/dL, tem sensibilidade de 100% para o achado de TFG CKD-EPI < 60 mL/min/1,73 m², porém com especificidade intermediária. Desse modo, como a prevenção de NIC é baseada no melhor rastreamento possível de populações de risco, um valor de Cr de 1,0 mg/dL representa o ponto de corte ideal para esta variável, com ótima sensibilidade e especificidade intermediária, para que se considere aplicar a fórmula do CKD-EPI, em conjunto ou em detrimento à de C-G, na avaliação de pacientes pré-ICP.

Uma das limitações deste estudo é o fato de que, independente da equação utilizada, o peso considerado no cálculo da TFG foi o peso real, não o ideal previsto para altura e idade. Além disso, as equações não foram comparadas com a medida laboratorial da TFG, de modo que não é possível afirmar que o CKD-EPI é mais sensível que C-G na estimativa de TFG medida < 60 mL/min. Adicionalmente, as estimativas de TFG, independente da equação utilizada, podem ser imprecisas quando os níveis séricos de Cr não estão estáveis, como pode acontecer após exposição a agente de contraste iodado. O uso de estimativas da TFG nesse contexto representa uma extrapolação não ideal. Por fim, as informações utilizadas nas análises foram resgatadas fundamentalmente de banco de dados eletrônico. Tal abordagem está sujeita aos vieses peculiares a este tipo de coleta de dados, sendo o subregistro de variáveis não desprezíveis o problema mais comum.

Dado o caráter retrospectivo desta pesquisa, é necessário estudo randomizado, prospectivo, estimando a TFG tanto por C-G como CKD-EPI, e comparando o efeito de medidas profiláticas para NIC nos indivíduos com TFG superestimada pela primeira equação, especialmente hidratação com salina isotônica antes e depois da exposição ao agente de contraste.

Conclusões

Uma vez que o desenvolvimento de NIC tem implicações prognósticas importantes – incluindo mortalidade

aumentada –, a estratificação acurada dos indivíduos sob maior risco dessa condição é imprescindível.

A aplicação da equação do CKD-EPI para a avaliação da TFG, em detrimento ou mesmo conjuntamente, à de C-G no momento da avaliação pré-ICP, tem importante papel na prevenção da NIC. Em especial, indivíduos com sCr menor que 1,0 mg/dL, do sexo masculino, obesos e aqueles cujo procedimento seja motivado por síndrome coronariana aguda podem ter maior benefício com esta abordagem.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Best PJ, Lennon R, Ting HH, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1113–9.
2. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002;105:2259–64.
3. Solomon R, Daurman HL. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2010;122:2451–5.
4. Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF. The renal patient with coronary artery disease: current concepts and dilemmas. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1343–53.
5. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:930–6.
6. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.* 2003;348:491–9.
7. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol.* 1999;9:1602–13.
8. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol.* 2003;76:513–8.
9. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int.* 1995;47:254–61.
10. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med.* 1997;103:368–75.
11. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existing chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1542–8.
12. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA.* 1996;275:1489–94.
13. Gault MH, Longerich LL, Harnett JD, et al. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron.* 1992;62:249–56.
14. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31–41.
15. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:622–7.
16. Cabanas-Grandio P, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, et al. Relative performance of three formulas to assess renal function at predicting in-hospital hemorrhagic complications in

- an acute coronary syndrome population. What does the new CKD-EPI formula provide? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3:237–45.
17. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1003–9.
 18. Willems JM, Vlasveld T, den Elzen WP, et al. Performance of Cockcroft-Gault, MDRD, and CKD-EPI in estimating prevalence of renal function and predicting survival in the oldest old. *BMC Geriatr*. 2013;13:113.
 19. Mocroft A, Ryom L, Reiss P, et al. A comparison of estimated glomerular filtration rates using Cockcroft-Gault and the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration estimating equations in HIV infection. *HIV Med*. 2014;15:144–52.
 20. Drenth-van Maanen AC, Jansen PA, Proost JH, et al. Renal function assessment in older adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76:616–23.
 21. Arora P, Rajagopalan S, Patel N, et al. The MDRD equation underestimates the prevalence of CKD among blacks and overestimates the prevalence of CKD among whites compared to the CKD-EPI equation: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2012;13:4.
 22. Stevens LA, Li S, Kurella Tamura M, et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations: risk factors for and complications of CKD and mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis*. 2011;57:S9–16, 3 Suppl 2.
 23. Tomaszuk-Kazberuk A, Kozuch M, Malyszko J, et al. 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;33:983–9.
 24. Chong E, Poh KK, Liang S, et al. Risk factors and clinical outcomes for contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in patients with normal serum creatinine. *Ann Acad Med Singapore*. 2010;39:374–80.
 25. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604–12.
 26. Crimmins GM, Madder RD, Marinescu V, et al. Validity of estimated glomerular filtration rates for assessment of renal function after renal artery stenting in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:543–9.
 27. Dias AH, Pintão S, Almeida P, et al. Comparison of GFR calculation methods: MDRD and CKD-EPI vs. (99m)Tc-DTPA tracer clearance rates. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013;73:334–8.
 28. Koppe L, Klich A, Dubourg L, et al. Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *J Nephrol*. 2013;26:716–23.
 29. Giavarina D, Cruz DN, Soffiati G, et al. Comparison of estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the MDRD and CKD-EPI equations for CKD screening in a large population. *Clin Nephrol*. 2010;74:358–63.
 30. Korhonen PE, Kautiainen H, Järvenpää S, et al. Time to change the glomerular filtration rate estimating formula in primary care? *Eur J Intern Med*. 2012;23:355–7.
 31. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:820–34.
 32. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012;307:1941–51.
 33. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, et al. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:648–59.
 34. Group KAW. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;17(1):138.
 35. Yildiz G, Mağden K, Abdulkemir Y, et al. Glomerular filtration rate: which method should we measure in daily clinical practice? *Minerva Med*. 2013;104:613–23.
 36. Zatkó T, Kolena B, Petrovicová I, et al. Use of selected prediction equations (CG, MDRD4, CKD-EPI) in improving glomerular filtration rate assessment in clinical practice in Slovakia. *Cent Eur J Public Health*. 2014;22:34–41.
 37. Furl N. The Movement to Outpatient Coronary Interventions. *CLB*. 2009;17.
 38. Bashore TM, Balter S, Barac A, et al. 2012 American College of Cardiology Foundation/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions expert consensus document on cardiac catheterization laboratory standards update: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus documents developed in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2221–305.
 39. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1393–9.
 40. Narula A, Mehran R, Weisz G, et al. Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention: results from the HORIZONS-AMI substudy. *Eur Heart J*. 2014;35:1533–40.
 41. Silvain J, Collet JP, Montalescot G. Contrast-induced nephropathy: the sin of primary percutaneous coronary intervention? *Eur Heart J*. 2014;35:1504–6.
 42. Padala S, Tighiouart H, Inker LA, et al. Accuracy of a GFR estimating equation over time in people with a wide range of kidney function. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:217–24.