

# Sensibilidade da creatinina sérica como marcador da função renal em pacientes coronariopatas\*

## *Sensitivity of serum creatinine as a maker of renal function in patients with coronary artery disease*

Cláudia Porto Sabino Pinho<sup>1</sup>, Bárbara Stéfanny de Sá Carvalho<sup>2</sup>, Maria Lúcia Diniz Araújo<sup>3</sup>

\*Recebido de Pronto Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco da Universidade de Pernambuco. Recife, PE.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Na prática clínica a avaliação da função renal costuma ser realizada através da dosagem da creatinina. No entanto, este constitui um parâmetro relativamente tardio para detecção da lesão renal. O objetivo deste estudo foi avaliar a sensibilidade da creatinina sérica como marcador da função renal em pacientes coronariopatas, e identificar os fatores associados à hipercreatinemia e à redução da taxa de filtração glomerular (TFG).

**MÉTODO:** Estudo transversal com 969 pacientes de ambos os sexos e idade  $\geq 20$  anos com diagnóstico de coronariopatia (firmado pelo cateterismo cardíaco ou cintilografia do miocárdio), internados em enfermaria de hospital universitário cardiológico. Avaliaram-se dados demográficos, clínicos, bioquímicos e antropométricos. A TFG foi estimada pela equação proposta por Cockcroft Gault, sendo considerada disfunção renal quando TFG  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

**RESULTADOS:** A mediana de idade foi 61 anos, com predomínio do sexo masculino (60,9%) e de pacientes com excesso de peso (47,7%). A prevalência de hipercreatinemia foi 19,6% e de TFG  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> foi 30,9%. A sensibilidade da creatinina na detecção do comprometimento renal foi 54,2%, sendo menor nas mulheres e nos idosos, e a especificidade foi 95,8%. Um paciente com creatinina normal apresentou probabilidade de 17,6% de ter TFG diminuída. Maior acurácia da creatinina na avaliação da função renal foi observada nos adultos e no sexo masculino. Foi identificada associação da TFG

diminuída com a idade  $> 60$  anos ( $p < 0,001$ ), diabetes ( $p = 0,003$ ), hipertensão arterial ( $p = 0,004$ ) e com o baixo peso ( $p < 0,001$ ).

**CONCLUSÃO:** A dosagem da creatinina sérica como marcador de função renal em pacientes coronariopatas, sobretudo em idosos e mulheres, apresentou baixa sensibilidade em comparação à TFG estimada pela equação de Cockcroft Gault. Pacientes diabéticos, hipertensos, idosos e com baixo peso que tiveram maior prevalência de disfunção renal, devem ter seu ritmo de FG monitorado rotineiramente.

**Descritores:** Creatinina, Fatores de riscos, Especificidade, Insuficiência renal, Sensibilidade, Taxa de filtração glomerular.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** In clinical practice, assessment of renal function is usually performed by creatinine dosage. However, this is a relatively late parameter for detection of renal injury. The aim of this study was to assess the sensitivity of serum creatinine as a maker of renal function in patients with coronary artery disease and identify the factors associated with hypercreatinemia and reduced glomerular filtration rate (GFR).

**METHOD:** Cross-sectional study with 969 patients of both sexes and aged  $\geq 20$  years with a diagnosis of coronary artery disease (signed by cardiac catheterization or myocardial scintigraphy), admitted to a cardiology university hospital's ward. Demographic, clinical, biochemical and anthropometric data were evaluated. The glomerular filtration rate (GFR) was estimated by the equation proposed by Cockcroft Gault with renal dysfunction considered when GFR  $< 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

**RESULTS:** The median age was 61 years with male predominance (60.9%) and overweight (47.7%). The hypercreatinemia was found in 19.6% of patients and GFR  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> in 30.9%. The creatinine sensitivity was 54.2% in the renal impairment detection and 95.8% specificity. Less sensitivity was observed in women and elderly. One patient with normal creatinine showed 17.6% probability to have impaired GFR. Greater creatinine accuracy was observed in adults and males. GFR association was decreased with age  $> 60$  years ( $p < 0.001$ ), diabetes ( $p = 0.003$ ), hypertension ( $p = 0.004$ ) and low weight ( $p < 0.001$ ).

**CONCLUSION:** Serum creatinine dosage as marker of renal function in patients with coronary artery disease, especially in the elderly and women, had low sensitivity compared to the

1. Mestre em Saúde Pública pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Especialista em Nutrição Clínica pela ASBRAN. Nutricionista do Pronto Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco. Recife, PE, Brasil

2. Graduanda em Nutrição pela Faculdade Maurício de Nassau. Recife, PE, Brasil

3. Mestre em Nutrição pela UFPE. Especialista em Nutrição Clínica pela Universidade Federal de Recife (UFPE). Professora da Faculdade Maurício de Nassau. Recife, PE, Brasil

Apresentado em 01 de junho de 2011

Aceito para publicação em 31 de agosto de 2011

Endereço para correspondência:

Dra. Cláudia Porto Sabino Pinho

Rua Bianor de Oliveira, 262 – Campo Grande

52040-350 Recife, PE.

E-mail: claudiasabinopinho@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

GFR estimated by the Cockcroft Gault equation. Diabetic, hypertensive, elderly and low weight patients who had higher prevalence of renal dysfunction should have their FG rate monitored routinely.

**Keywords:** Creatinine, Glomerular filtration rate, Renal insufficiency, Risk factors, Sensitivity, Specificity.

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome complexa que se caracteriza pela perda lenta, progressiva e irreversível da função renal<sup>1,2</sup>. Atualmente é considerada um problema de saúde pública mundial<sup>2-6</sup> pela carga social e econômica que representa<sup>7</sup>. As diretrizes propostas pelo *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI, 2002)<sup>3</sup> estabelecem como critério diagnóstico para a DRC a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> por um período ≥ 3 meses, ou, nos casos de TFG ≥ 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, a presença de um marcador de lesão da estrutura renal (p. ex.: albuminúria).

A detecção precoce da doença renal e a adoção de condutas terapêuticas apropriadas para o retardamento de sua progressão pode reduzir as complicações dos pacientes e os custos financeiros associados à doença<sup>2</sup>. No entanto, evidências demonstram que a DRC é subdiagnosticada e subtratada, resultando em evolução desfavorável e alto custo do tratamento<sup>8</sup>.

Na prática clínica diária, a avaliação inicial da função renal costuma ser realizada através da dosagem da creatinina sérica<sup>4,9-11</sup>. Isto se deve à simplicidade do método, comparado às dificuldades inerentes à técnica de medida da depuração da creatinina endógena com coleta de urina de 24 horas, um método mais preciso, mas de execução trabalhosa e sujeita a erros<sup>4</sup>. Entretanto, a dosagem isolada da creatinina não representa uma boa estimativa da FG<sup>12</sup> por constituir um parâmetro relativamente tardio para detecção da lesão renal, uma vez que só apresenta alteração após o paciente perder mais de 50% da TFG<sup>5,13</sup>. Evidências demonstram que creatinina sérica normal não é sinônimo de ausência de comprometimento da função renal, tendo sido encontrados, em alguns estudos, até 15% de indivíduos com creatinina normal e níveis de função renal abaixo de 60 mL/min/1,73m<sup>2,6,9,14</sup>.

Para superar estas limitações, algumas equações preditivas foram desenvolvidas para estimar a depuração da creatinina sem a coleta de urina, sendo uma das mais utilizadas, devido à sua simplicidade, a equação proposta por Cockcroft e Gault<sup>15</sup>, a qual permite o ajuste da creatinina para variações substanciais em relação ao sexo, idade e peso<sup>12</sup>.

Neste contexto, este estudo teve como objetivo avaliar a sensibilidade da creatinina sérica como marcador da função renal em pacientes coronariopatas, identificar os fatores associados à hipercreatinemia e à redução da TFG.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos do Complexo Hospitalar da Universidade de Pernambuco (Hospital Universitário Oswaldo Cruz e Pronto Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco) (parecer 176/2010),

de acordo com as normas éticas para pesquisa envolvendo seres humanos constantes da resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde realizou-se este estudo de delineamento transversal, com análise retrospectiva de dados de formulários de avaliação nutricional de pacientes internados em enfermaria de coronariopatias de hospital universitário referência em cardiologia, localizado na Região Metropolitana do Recife, no período de janeiro de 2007 a janeiro de 2011.

Do banco de dados com 2.101 formulários, foram incluídos 969 pacientes coronariopatas, de ambos os sexos, com idade ≥ 20 anos e com registro adequado de todas as variáveis selecionadas para esta investigação. Excluíram-se os pacientes com registro de edema nas primeiras 72 horas de sua admissão na enfermaria (2,9%); com amputação de algum membro (0,9%); as reinternações (2,1%) e aqueles sem a informação de alguma variável selecionada, seja por ausência de resposta ou por impossibilidade de aferição de peso e altura, no caso dos pacientes restritos ao leito (48,3%).

O diagnóstico de coronariopatia foi coletado do prontuário médico, sendo firmado a partir de cateterismo cardíaco ou cintilografia do miocárdio.

As seguintes variáveis foram consideradas: demográficas (idade, sexo); clínicas (hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus* e taxa de filtração glomerular); bioquímica (dosagem da creatinina sérica) e antropométrica (índice de massa corpórea).

Foi considerado o peso do paciente até 72 horas de sua admissão na enfermaria e o estado nutricional de adultos (< 60 anos) foi determinado através do índice de massa corpórea (IMC), considerando os pontos de corte da Organização Mundial de Saúde (OMS), 1995<sup>16</sup>, que classifica como baixo peso IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>, eutrofia, o IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup>, e excesso de peso, os indivíduos com IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>. Os pacientes idosos (≥ 60 anos) tiveram seu estado nutricional classificado segundo os pontos de corte recomendados por Lipshitz<sup>17</sup>, que classifica como baixo peso IMC < 22 kg/m<sup>2</sup>; eutrofia o IMC entre 22 e 27 kg/m<sup>2</sup> e excesso de peso, o IMC ≥ 27 kg/m<sup>2</sup>.

A TFG foi estimada através da equação proposta por Cockcroft Gault: TFG = 140 – idade (anos) x peso corporal (kg)/72 x creatinina, corrigida por um fator de 0,85 para o sexo feminino. O estadiamento da função renal foi realizado segundo as diretrizes propostas pelo K/DOQI (2002)<sup>3</sup>: estágio 1 (TFG ≥ 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), estágio 2 (TFG entre 60 e 89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), estágio 3 (TFG entre 30 e 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), estágio 4 (TFG entre 15 e 29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e estágio 5 (TFG < 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Disfunção renal ou TFG diminuída foi considerada quando TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

A creatinina foi dosada no Laboratório de Análises Clínicas do próprio serviço, pela técnica da reação de JAFFE, utilizando-se um analisador Cobas Integra 400® (Roche Diagnostics), cujos valores de normalidade considerados foram 0,4 a 1,2 mg/dL. Para efeito deste estudo, foi considerada a primeira dosagem bioquímica na internação do paciente e a hipercreatinemia foi considerada pelos valores de creatinina sérica >1,2 mg/dL.

Os dados foram inseridos no programa Epi Info, versão 6.04 (CDC/WHO Atlanta, GE, USA), e analisados no programa SPSS, versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). As variáveis contínuas (peso, IMC, creatinina sérica e TFG) foram testadas

quanto à normalidade de distribuição pelo teste de Kolmogorov Smirnov, e quando apresentaram distribuição não normal, foram descritas na forma de mediana e intervalo interquartilico (IQ). As frequências foram comparadas pelo teste do Qui-Quadrado, sendo considerada significância estatística quando  $p < 0,05$  para todas as análises. Foram estimadas as razões de prevalências (RP) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC<sub>95%</sub>).

Foi calculada a sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo da creatinina sérica em relação à TFG. A sensibilidade foi definida como a porcentagem de pacientes com creatinina sérica elevada, entre aqueles com TFG reduzida. A especificidade foi determinada pela porcentagem de pacientes sem elevação da creatinina sérica e com TFG normal.

Os valores preditivos positivo e negativo foram definidos, respectivamente, como a probabilidade de o paciente apresentar TFG reduzida entre os com creatinina sérica elevada e de apresentar TFG normal entre os sem creatinina sérica elevada.

## RESULTADOS

A casuística foi constituída por 969 pacientes coronariopatas internados, com mediana de idade de 61 (IQ = 52-69) anos, sendo 60,9% do sexo masculino.

As características demográficas, clínicas, bioquímicas e antropométricas dos pacientes estudados encontram-se descritas na tabela 1, onde se observa uma prevalência de diabetes mellitus (DM) de 28,9% (IC<sub>95%</sub>: 26,0-31,9) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) de 79,9% (IC<sub>95%</sub>: 77,2-82,4). A mediana do IMC foi de 25,8 (IQ=23,1-29,0) kg/m<sup>2</sup>, sendo o baixo peso identificado em 10,7% (IC<sub>95%</sub>: 8,8-12,8) dos pacientes e o excesso de peso em 47,7% (IC<sub>95%</sub>: 44,5-50,9).

O baixo peso foi superior entre os idosos (16,5% *versus* 3,3%;  $p = 0,000$ ) e o excesso de peso foi expressivamente maior entre os adultos (61,3% *versus* 37,1%;  $p = 0,000$ ). (Dados não apresentados em tabelas).

Em relação aos marcadores da função renal, verificou-se que 19,6% (IC<sub>95%</sub>: 17,1-22,5) apresentaram hipercreatinemia e 30,9% (IC<sub>95%</sub>: 28,0-33,9) apresentaram disfunção renal segundo a TFG (Tabela 1). A mediana da creatinina sérica foi 0,88 (IQ: 0,70-1,10) mg/dL e a média da TFG foi  $81,7 \pm 37,6$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

A sensibilidade da dosagem da creatinina sérica na detecção do comprometimento da função renal (TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) foi de 54,2% (IC<sub>95%</sub>: 48,5-59,8) e a especificidade foi de 95,8% (IC<sub>95%</sub>: 94,3-97,3) (Tabela 2). A baixa sensibilidade da creatinina sérica foi observada, sobretudo, entre as mulheres e nos indivíduos de maior idade. Alta especificidade foi verificada em ambos os sexos e faixas etárias (maior que 90%).

O valor preditivo positivo (para uma TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) de uma creatinina sérica elevada (> 1,2 mg/dL) foi mais alto nos idosos. O valor preditivo negativo de creatinina sérica normal na população total foi de 82,4 (IC<sub>95%</sub>: 79,7-85,1), o que significa que, neste grupo de pacientes estudados, um indivíduo com creatinina sérica normal apresentou probabilidade de 17,6% de ter TFG reduzida. Essa probabilidade foi verificada em 29,1% dos idosos, 4,4% dos adultos, 12,3% dos homens e 24,6% das

mulheres.

Maior acurácia da creatinina sérica na predição da doença renal, em relação à TFG, portanto, foi constatada entre os adultos e entre os pacientes do sexo masculino.

A distribuição dos indivíduos segundo os intervalos de TFG e as respectivas prevalências de creatinina sérica normal está descrita na tabela 3, destacando-se que mesmo em estágios finais do comprometimento renal, ainda é possível identificar indivíduos com níveis séricos de creatinina na faixa de normalidade. No estágio de TFG entre 30 e 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, verifica-se que 57% dos pacientes não apresentam alteração nos níveis de creatinina.

Na tabela 4 estão apresentados os fatores associados à creatinina sérica elevada (> 1,2 mg/dL), podendo-se observar que maiores prevalências de alteração renal foram identificadas no sexo masculino ( $p < 0,001$ ), nos idosos ( $p < 0,001$ ), nos diabéticos ( $p < 0,001$ ) e nos hipertensos ( $p = 0,001$ ).

Em relação aos fatores associados à TFG (Tabela 5), ficou evidenciado que a prevalência de TFG reduzida (< 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) foi maior em indivíduos com idade  $\geq 60$  anos ( $p < 0,001$ ), em diabéticos ( $p = 0,003$ ) e hipertensos ( $p = 0,004$ ). Outro fator que se associou a redução da TFG foi o estado nutricional, sendo observada relação inversamente proporcional

Tabela 1 – Distribuição das características demográficas, clínicas, bioquímicas e nutricionais dos pacientes coronariopatas internados em hospital de referência em cardiologia, 2007-2011 (n=969)

Variáveis	N	%	IC <sub>95%</sub>
Sexo			
Masculino	587	60,6	54,4-63,8
Feminino	382	39,4	36,3-42,6
Idade			
< 60 anos	424	43,8	40,6-46,9
$\geq 60$ anos	545	56,2	53,0-59,4
Diabetes <i>mellitus</i>			
Sim	280	28,9	26,0-31,9
Não	689	71,1	68,1-73,9
Hipertensão arterial sistêmica			
Sim	774	79,9	77,2-82,4
Não	195	20,1	17,6-22,7
Estado nutricional*			
Baixo peso	104	10,7	8,8-12,8
Eutrofia	403	41,6	38,5-44,8
Excesso de peso	462	47,7	44,5-50,9
Creatinina sérica			
Normal ( $\leq 1,2$ mg/dL)	779	80,4	77,5-82,8
Elevada (> 1,2 mg/dL)	190	19,6	17,1-22,5
Taxa de filtração glomerular <sup>†</sup>			
Normal ( $\geq 60$ mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	670	69,1	66,1-72,0
Reduzida (< 60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	299	30,9	28,0-33,9

\*Adultos: baixo peso: IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>; eutrofia: IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup> e excesso de peso  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (WHO, 1995)<sup>16</sup>. Idosos: baixo peso: IMC < 22 kg/m<sup>2</sup>; eutrofia: IMC entre 22 e 27 kg/m<sup>2</sup> e excesso de peso: IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> (Lipschitz)<sup>17</sup>;

<sup>†</sup>Equação de Cockcroft Gault<sup>15</sup>.

Tabela 2 - Características da creatinina sérica como teste isolado para avaliação a função renal em comparação com taxa de filtração glomerular\*

	População Total (n = 969)	Idosos (n = 545)	Adultos (n = 424)	Homens (n = 587)	Mulheres (n = 382)
Sensibilidade	54,2% (IC <sub>95%</sub> :48,5-59,8)	50,8% (IC <sub>95%</sub> :44,6-57,1)	69,8% (IC <sub>95%</sub> :57,5-82,2)	67,8% (IC <sub>95%</sub> :60,8-74,8)	35,9% (IC <sub>95%</sub> :27,6-44,2)
Especificidade	95,8% (IC <sub>95%</sub> :94,3-97,3)	98,7% (IC <sub>95%</sub> :97,4-100,0)	93,5% (IC <sub>95%</sub> :91,0-96,0)	94,0% (IC <sub>95%</sub> :91,7-96,3)	98,8% (IC <sub>95%</sub> :97,5-100,1)
Valor preditivo positivo	85,3% (IC <sub>95%</sub> :80,2-90,3)	96,9% (IC <sub>95%</sub> :93,9-99,9)	60,7% (IC <sub>95%</sub> :48,4-72,9)	82,3% (IC <sub>95%</sub> :76,0-88,6)	93,9% (IC <sub>95%</sub> :87,2-100,6)
Valor preditivo negativo	82,4% (IC <sub>95%</sub> :79,7-85,1)	70,9% (IC <sub>95%</sub> :66,5-75,3)	95,6% (IC <sub>95%</sub> :93,5-97,7)	87,7% (IC <sub>95%</sub> :84,6-90,7)	75,4% (IC <sub>95%</sub> :70,7-80,0)
Acurácia	83,0% (IC <sub>95%</sub> :80,6-85,3)	77,1% (IC <sub>95%</sub> :73,5-80,6)	90,6% (IC <sub>95%</sub> :87,8-93,3)	86,4% (IC <sub>95%</sub> :83,6-89,1)	77,7% (IC <sub>95%</sub> :73,6-81,9)

\*Equação de Cockcroft Gault<sup>15</sup>.

Tabela 3 – Distribuição da população de estudo por intervalos da filtração glomerular e respectivas prevalências de creatinina sérica normal ( $\leq 1,2$  mg/dL)

Intervalos da TFG* (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	N	%	Creatinina Sérica Normal	
			N	%
$\geq 90$	375	38,7	369	98,4
60-89	295	30,4	273	92,5
30-59	235	24,3	134	57,0
15-29	47	4,9	2	4,3
<15	17	1,8	1	5,9
Total	969	100	779	100

TFG = taxa de filtração glomerular

\*Equação de Cockcroft Gault<sup>15</sup>.

Tabela 4 – Razão de Prevalência (RP) e Intervalo de Confiança (IC<sub>95%</sub>) dos fatores associados à hipercreatinemia em pacientes coronariopatas internados em hospital de referência em cardiologia, 2007-2011

Variáveis	Creatinina Normal ( $\leq 1,2$ mg/dL)		Hipercreatinemia ( $> 1,2$ mg/dL)		RP	IC <sub>95%</sub>	p-valor*
	N	%	n	%			
Sexo							
Masculino	446	76,0	141	24,0	1,88	1,39-2,52	<0,001
Feminino	333	87,2	49	12,8	1,00	-	
Idade							
<60 anos	363	85,6	61	14,4	1,00	-	<0,001
$\geq 60$ anos	416	76,3	129	23,7	1,64	1,25-2,17	
Diabetes <i>mellitus</i>							
Sim	204	72,9	76	27,1	1,64	1,27-2,12	<0,001
Não	575	83,5	114	16,5	1,00	-	
HAS							
Sim	606	78,3	168	21,7	1,92	1,27-2,92	0,001
Não	173	88,7	22	11,3	1,00	-	
Estado nutricional <sup>†</sup>							
Baixo peso	81	77,9	23	22,1	1,11	0,74-1,66	
Eutrófico	328	81,4	75	18,6	0,93	0,71-1,23	0,706
Excesso de peso	370	80,1	92	19,9	1,00	-	

HAS = hipertensão arterial sistêmica

\*Qui-quadrado;

<sup>†</sup> Adultos: baixo peso: IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>; eutrofia: IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup> e excesso de peso  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (WHO, 1995)<sup>16</sup>. Idosos: baixo peso: IMC < 22 kg/m<sup>2</sup>; eutrofia: IMC entre 22 e 27 kg/m<sup>2</sup> e excesso de peso: IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> (Lipschitz)<sup>17</sup>.

Tabela 5 – Razão de Prevalência (RP) e Intervalo de Confiança (IC<sub>95%</sub>) dos fatores associados à diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG)\* em pacientes coronariopatas internados em hospital de referência em cardiologia, 2007-2011

Variáveis	TFG normal (≥ 60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )		TFG reduzida (< 60mL/min/1,73m <sup>2</sup> )		RP	IC <sub>95%</sub>	p-valor <sup>†</sup>
	N	%	n	%			
Sexo							
Masculino	416	70,9	171	29,1	0,87	0,72-1,05	0,171
Feminino	254	66,5	128	33,5	1,00	-	
Idade							
<60 anos	371	87,5	53	12,5	1,00	-	<0,001
≥60 anos	299	54,9	246	45,1	3,61	2,76-4,72	
Diabetes <i>mellitus</i>							
Sim	174	62,1	106	37,9	1,35	1,12-1,64	0,003
Não	496	72,0	193	28,0	1,00	-	
HAS							
Sim	518	66,0	256	33,1	1,50	1,13-1,99	0,004
Não	152	77,9	43	22,1	1,00	-	
Estado nutricional <sup>‡</sup>							
Baixo peso	42	40,4	62	59,6	1,72	1,39-2,11	
Eutrófico	263	65,3	140	34,7	1,00	-	<0,001
Excesso de peso	365	79,0	97	21,0	0,60	0,48-0,75	

\* Equação de Cockcroft Gault<sup>15</sup>; † Qui-quadrado‡ Adultos: baixo peso: IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>; eutrofia: IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup> e excesso de peso ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> (WHO, 1995)<sup>16</sup>. Idosos: baixo peso: IMC < 22 kg/m<sup>2</sup>; eutrofia: IMC entre 22 e 27 kg/m<sup>2</sup> e excesso de peso: IMC ≥ 27 kg/m<sup>2</sup> (Lipschitz)<sup>17</sup>.

com o IMC ( $p < 0,001$ ). Destaca-se que os indivíduos idosos apresentaram mais do que o triplo de disfunção renal quando comparado aos pacientes com menos de 60 anos de idade, e que os indivíduos com baixo peso apresentaram prevalência 1,72 vezes superior aos indivíduos eutróficos.

## DISCUSSÃO

O número de pacientes com DRC está aumentando em todo o mundo em escala alarmante<sup>18</sup>. As complicações relacionadas com a perda da função renal e as comorbidades associadas (principalmente cardiovasculares) são frequentes e apresentam-se desde cedo no curso da doença renal crônica<sup>9</sup>.

A maior prevalência de disfunção renal avaliada pela estimativa da TFG demonstra a baixa sensibilidade da creatinina isolada em detectar o déficit de função renal. Entretanto, uma estimativa da função renal acurada é importante para determinar o início, a gravidade e a progressão da doença, para avaliar a efetividade da terapia conservadora, para ajustar as doses de medicamentos excretados pelo rim, para interpretar sinais e sintomas que podem coincidir com a síndrome urêmica e ajudar na decisão de iniciar a diálise<sup>19</sup>. O uso da creatinina sérica como único indicador de DRC não detecta grande número de indivíduos acometidos, e adicionalmente não é um bom parâmetro para a avaliação da progressão da perda da função renal<sup>20</sup>.

A baixa sensibilidade da creatinina sérica na avaliação da disfunção renal (TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) observada neste estudo (54,2%) corrobora com as análises apresentadas por outros autores, que descreveram sensibilidade de 31,7% a 49,1%<sup>6,9,14</sup>. Por outro lado, uma alta especificidade do teste foi verificada, com 95,8% dos pacientes com resultado de creatinina sérica e TFG normais, achado similar ao descrito em outros estudos<sup>6,9,14</sup>.

A menor sensibilidade da creatinina sérica como teste para detectar a diminuição da TFG verificada nas mulheres e nos idosos pode ser atribuída à massa muscular fisiologicamente menor nestes grupos, uma vez que a creatinina é derivada principalmente do metabolismo da creatina muscular e sua síntese é proporcional ao total da massa muscular do indivíduo<sup>6</sup>. Swedko e col. também indicaram menor sensibilidade da creatinina sérica isoladamente para detecção de perda da função renal em idosos e em pacientes do sexo feminino<sup>21</sup>.

O significativo percentual de indivíduos que não teriam o déficit renal identificado (17,6%), principalmente as mulheres (24,6%) e os idosos (29,1%), constitui importante preocupação, considerando que estudos recentes indicam que desfechos indesejados podem ser prevenidos ou retardados se a DRC for diagnosticada precocemente e as medidas nefro e cardioprotetoras instituídas<sup>3,5,22</sup>. A identificação de pacientes de risco possibilita a implantação de medidas preventivas, como a cautelosa prescrição de drogas nefrotóxicas, a indicação criteriosa de exames radiológicos que utilizam contrastes<sup>20</sup> e a orientação nutricional apropriada. Além disso, é recomendado que todos os pacientes com TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> sejam encaminhados ao nefrologista<sup>22</sup>, portanto, uma avaliação apenas pela creatinina sérica retardaria o encaminhamento do paciente ao especialista, conduta fundamental para evitar a progressão da doença e para diminuição da demanda por indivíduos às terapias renais de substituição<sup>23</sup>.

A constatação de que mais da metade dos pacientes com TFG entre 30 e 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup> apresentaram creatinina sérica normal e a identificação de 5,9% dos pacientes no último estágio da TFG com creatinina normal reforça a inadequabilidade deste marcador quando utilizado isoladamente.

Vários fatores têm sido identificados como preditores de risco para uma progressiva perda de função renal<sup>24</sup>, tais como diabetes,

hipertensão, história familiar para DRC, idade avançada, obesidade, dislipidemia, tabagismo e consumo de álcool<sup>2,25,26</sup>.

A maior prevalência de déficit de função renal em indivíduos com idade acima de 60 anos corrobora com os achados de diversos estudos que evidenciam a idade avançada como fator de risco já bem estabelecido para a doença<sup>4,13,25,26</sup>. Sabe-se que a excreção diária de creatinina (por kg de peso corporal) diminui com a progressão da idade devido a uma redução também progressiva na massa muscular<sup>15</sup>. A redução da TFG como parte do processo de envelhecimento do organismo é difícil de ser diferenciada da diminuição da TFG relacionada com a DRC no idoso<sup>12,22</sup>. Entretanto, independentemente dessa diferenciação, a redução da TFG no idoso constitui um preditor independente de evolução adversa da doença, tal como óbito e doença cardiovascular<sup>27</sup>. Além disso, a TFG diminuída no idoso deve implicar em ajustes nas dosagens das medicações, semelhantemente ao que se faz em todos os pacientes com DRC<sup>5</sup>.

A maior prevalência de hipercreatinemia observada no sexo masculino foi um resultado similar ao descrito por Bastos e col.<sup>26</sup>, que ao analisar as dosagens de creatinina de indivíduos em laboratório da rede particular de Juiz de Fora, MG, encontrou nos homens uma ocorrência de hipercreatinemia 3,2 (IC<sub>95%</sub> 2,7; 3,7) vezes maior que entre as mulheres. Entretanto, ao analisar a TFG, esse mesmo autor verificou no sexo feminino maior indicação de comprometimento renal, dado que não foi observado nesta investigação, considerando que a prevalência da TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> foi semelhante em homens e mulheres<sup>26</sup>. Parece ser uma tendência entre os estudos: a hipercreatinemia isolada é mais prevalente entre os homens, enquanto que a redução da filtração glomerular seria maior entre as mulheres<sup>6,26</sup>.

Sabe-se que a massa muscular corporal total é a mais importante determinante do *pool* da creatinina e da sua taxa de produção. Desta forma, idade e gênero são fatores importantes na taxa plasmática dessa substância, pois os pacientes masculinos geralmente apresentam maior massa corporal em relação às mulheres. Tudo isso nos indica que, na população geral, o grupo de indivíduos com maior probabilidade de apresentar perda de função renal sem alteração dos valores de creatinina sérica seria o de mulheres idosas com baixo peso corporal<sup>19,21</sup>.

A epidemia global da DRC tem sido atribuída, em grande parte, ao crescimento expressivo no número de pacientes diabéticos, hipertensos e ao aumento da expectativa de vida da população mundial<sup>2,25,28</sup>. No Brasil, a hipertensão arterial constitui um dos principais fatores de risco para a DRC e, quando associada ao diabetes mellitus (DM), é responsável por 50% dos casos de pacientes em terapia renal substitutiva<sup>5,13</sup>. Sendo assim, o maior comprometimento renal em hipertensos e diabéticos quando comparados aos indivíduos sem a doença foi um resultado esperado.

Já foi demonstrado que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) tem papel preponderante na etiologia e progressão da doença renal<sup>29</sup>, sendo uma de suas características a redução no fluxo sanguíneo renal, redução esta maior do que aquela ocasionada pelo envelhecimento. Ela seria devida, principalmente, a aumento na resistência vascular renal. Assim, a HAS de longa duração pode resultar, eventualmente, em insuficiência do órgão<sup>30</sup>. Em relação ao DM, a fisiopatologia da doença renal diabética é complexa, abrangendo fatores hemodinâmicos, concentração plasmática dos produtos fi-

nais de glicosilação avançada e disfunção endotelial entre outros<sup>5</sup>. O mau controle glicêmico tem-se mostrado como fator de risco para o desenvolvimento e para a progressão de complicações macro e microvasculares<sup>31</sup> e a hiperglicemia é descrita como um fator de risco independente para nefrosclerose diabética<sup>5</sup>.

Alguns estudos epidemiológicos têm sugerido que o excesso de peso pode ser um fator de risco para a DRC<sup>4,32,33</sup>. No entanto, nesse estudo, foi observada associação inversa entre o IMC e a TFG, sendo as maiores prevalências de disfunção renal observadas em pacientes com baixo peso. Essa associação inversa entre o IMC e a FG pode estar relacionada ao confundimento exercido pela variável idade, uma vez que o baixo peso foi expressivamente maior nos indivíduos de idade mais avançada, e esses por sua vez, estão mais suscetíveis às alterações na função renal. É importante destacar, porém, que a equação proposta por Cockcroft-Gault<sup>15</sup> é bastante fidedigna na estimativa da TFG em pacientes com peso normal<sup>4</sup>. Nos obesos, entretanto, esta taxa fica superestimada, o que pode resultar em importantes conseqüências práticas, como o diagnóstico tardio do déficit renal nos pacientes com excesso de peso<sup>4</sup>.

Naturalmente que se admite a existência de limitações metodológicas nesse estudo. Por exemplo, o fato de não considerar as indicações clínicas das dosagens de creatinina sérica nos impede diferenciar uma possível queda transitória da TFG e o diagnóstico de DRC incipiente. Portanto, os nossos dados não nos permitem definir se os 30,9% dos pacientes coronariopatas avaliados com TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> são ou não portadores de DRC, posto que a definição de DRC proposta pelo *K/DOQI-National Kidney Foundation*<sup>3</sup> leva em consideração a persistência da diminuição da TFG (< 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) por um período ≥ 3 meses. Entretanto, Bastos e col.<sup>26</sup>, identificaram em pacientes ambulatoriais uma diferença de apenas 2,8% entre o diagnóstico de DRC (considerando a redução da TFG por período ≥ 3 meses) e a redução da TFG avaliada por uma única medida. A análise dos diagnósticos na alta dos pacientes avaliados poderia dirimir esta dúvida.

A seleção da amostra de pacientes obtida a partir de um serviço de referência em cardiologia pode ter criado um viés na avaliação das prevalências pela inclusão de pacientes com uma maior probabilidade pré-teste de apresentar perda de função renal no curso da investigação, levando-se em conta a íntima relação entre a doença cardiovascular e a disfunção renal.

É importante destacar o fato de não ter sido considerado o uso de drogas que possam interferir com a secreção tubular da creatinina. Além disso, outros fatores como dislipidemia, tabagismo, consumo de álcool, história familiar para DRC, que vêm sendo relacionados ao crescimento no número de casos e ao aumento na velocidade de progressão para o estágio final da doença renal crônica<sup>25</sup> também não foram analisados neste estudo. Adicionalmente, sendo este um estudo transversal não é possível estabelecer relação causal entre hipercreatinemia e redução da FG com os fatores associados, mas se pode inferir uma associação entre essas condições.

Contudo, os resultados descritos devem ser analisados com cautela, principalmente ao extrapolar estes dados para outros pacientes coronariopatas, tendo em vista não ter sido utilizada uma técnica aleatória de amostragem.

De qualquer forma, deve-se considerar que os achados foram bastante similares a estudos anteriores. Portanto, mesmo com esses

possíveis fatores limitantes, os dados obtidos são relevantes na medida em que ressaltam um fato com importantes repercussões clínicas. Estima-se que o número de serviços especializados e de Nefrologistas não é suficiente para cuidado da população de pacientes com algum grau de disfunção renal<sup>20</sup>. Dessa forma, é fundamental que outras especialidades que lidam diretamente com esta população se envolvam com os programas de identificação precoce da doença renal, bem como seu tratamento preventivo.

## CONCLUSÃO

Uma baixa sensibilidade e uma subestimativa do comprometimento renal foram verificadas na análise da creatinina sérica como indicador isolado da função renal. Um número significativo de pacientes com TFG diminuída não seria identificado utilizando-se apenas a creatinina sérica como marcador da função renal, sobretudo os idosos e as mulheres. Pacientes diabéticos, hipertensos, idosos e com baixo peso tiveram maior prevalência de disfunção renal (TFG diminuída) e devem ter, portanto, seu ritmo de TFG monitorado rotineiramente.

Já foi recomendando por outros autores<sup>6,9</sup> que os laboratórios de análises clínicas, ao emitirem o resultado de dosagens simples da creatinina sérica, incluíssem também a estimativa da TFG pela equação proposta por Cockcroft-Gault e um resumo da classificação funcional de DRC, favorecendo a identificação eventual ou permanente de perda função renal. Esse trabalho contribui para fundamentar a incorporação dessa proposta à rotina de rastreamento de DRC e para fornecer subsídios para estudos dos fatores relacionados à disfunção renal.

## REFERÊNCIAS

- Riella MC, Pecoits-Filho R. Insuficiência renal crônica: fisiopatologia da uremia. In: Riella MC. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 661-90.
- Romão JEJ. Doença renal crônica: definição epidemiologia e classificação. J Bras Nefrol 2004;26(3):1-3.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(2):S1-S246.
- Napoli Filho MD, Burmeister JE, Miltersteiner DR, Campos BM, Costa MG. Estimativa da Função Renal pela Fórmula de Cockcroft e Gault em Pacientes com Sobre peso ou com Obesidade. J Bras Nefrol 2008;30(3):185-91.
- Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. Rev Assoc Med Bras 2010;56(2):248-53.
- Pinto OS, Silva FJ, Munch ECSM, et al. Inadequabilidade da Creatinina Sérica na Identificação Precoce da Disfunção Renal. J Bras Nefrol 2004;26(4):196-201.
- Lugon JR. Doença Renal Crônica no Brasil: um problema de saúde pública. J Bras Nefrol 2009;31(1):2-5.
- Kuasz AT, Khan SS, Abichandani R. Management of patient of patients with chronic kidney insufficiency in northeastern United States. J Am Soc Nephrol 2001;12(7):1501-7.
- Burmeister JE, Agnolin R, Costa MG, et al. Creatinina plasmática normal significa função renal normal? Rev AMRIGS 2007;51(2):114-20.
- Kirsztajn GM, Bastos MG. Proposta de Padronização de um Programa de Rastreamento da Doença Renal Crônica. J Bras Nefrol 2007;29(1):18-22.
- Spessatto D, Silveiro SP, Camargo JL. Efeito da calibração da creatinina sobre a estimativa da taxa de filtração glomerular pela equação MDRD. Rev HCPA 2008;28(3):142-6.
- Pecoits-Filho R. Diagnóstico da doença renal crônica: avaliação da função renal. J Bras Nefrol 2004;26(3):4-5.
- França AKTC, Santos AM, Calado IL, et al. Filtração glomerular e fatores associados em hipertensos atendidos na atenção básica. Arq Bras Cardiol 2009;94(6):779-87.
- Duncan L, Heathcote J, Djurdjevic O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? Nephrol Dial Transplant 2001;16(5):1042-6.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16(1):31-41.
- World Health Organization, 1995. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Technical Report Series 854. Geneva: WHO, 1995.
- Lipshitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. Primary Care 1994;21(1):55-67.
- Batista LKC, Pinheiro HS, Fuchs RC, et al. Manuseio da doença renal crônica em pacientes com hipertensão e diabetes. J Bras Nefrol 2005;27(1):8-14.
- Barbosa FC, Ferreira TCA, Salgado Filho N. Avaliação do desempenho das equações de Cockcroft-Gault e do estudo "Modification of Diet in Renal Disease" em transplantados renais. J Bras Nefrol 2008;30(3):205-12.
- Bregman R. Otimização da prevenção da doença renal crônica. J Bras Nefrol 2007;29(1):23-7.
- Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, et al. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. Arch Intern Med 2003;163(3):356-60.
- Bregman R. Prevenção da doença renal crônica (DRC). J Bras Nefrol 2004;26(3):11-4.
- Kiberb BA, Clase CM. Cumulative risk for developing end stage renal disease in the US population. J Am Soc Nephrol 2002;13(6):1635-44.
- McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2003;14(2):65-70.
- Salgado Filho N, Brito DJA. Doença renal crônica: a grande epidemia deste milênio. J Bras Nefrol 2006;28(3):1-5.
- Bastos RMR, Bastos MG, Ribeiro LC, et al. Prevalência da doença renal crônica nos estágios 3, 4 e 5 em adultos. Rev Assoc Med Bras 2009;55(1):40-4.
- Manjunath G, Tighioaurt H, Coresh J, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. Kidney Int 2003;63(3):1121-9.
- Bortolotto LA. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. Rev Bras Hipertens 2008;15(3):152-5.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med 1996;334(1):13-8.
- Benarab MCBS, Castiglia YMM, Vianna PTG, et al. Avaliação da função renal do idoso em duas horas. Rev Bras Anestesiol 2005;55(3):269-78.
- Murussi M, Coester A, Gross JL, et al. Nefropatia diabética no Diabetes melito tipo 2: Fatores de risco e prevenção. Arq Bras Endocrinol e Metab 2003;43(3):207-19.
- Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, et al. Obesity and risk for chronic renal failure. Am Soc Nephrol 2006;17(6):1695-702.
- Hsu C, McCulloch CE, Iribarren C, et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. Ann Intern Med 2006;144(1):21-8.