

É Necessário Personalizar a Avaliação da Função Renal na Estratificação de Pacientes Submetidos à Cirurgia Cardíaca?

Do We Need to Personalize Renal Function Assessment in the Stratification of Patients Undergoing Cardiac Surgery?

Camila P. S. Arthur,¹ Omar A. V. Mejia,¹ Diogo Osternack,¹ Marcelo Arruda Nakazone,² Maxim Goncharov,¹ Luiz A. F. Lisboa,¹ Luís A. O. Dallan,¹ Pablo M. A. Pomerantzeff,¹ Fabio B. Jatene,¹ Grupo de Estudo REPLICCAR^{1,2}
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),¹ São Paulo, SP;
Hospital de Base de São José do Rio Preto,² São José do Rio Preto, SP – Brasil

Resumo

Fundamentos: Disfunção renal é preditor independente de morbimortalidade após cirurgia cardíaca. Para uma melhor avaliação da função renal, o cálculo do *clearance* de creatinina (CC) pode ser necessário.

Objetivo: Avaliar objetivamente se o CC é melhor que a creatinina sérica (CS) para prever risco nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Métodos: Análise em 3285 pacientes do Registro Paulista de Cirurgia Cardiovascular (REPLICCAR) incluídos de forma prospectiva, consecutiva e mandatória entre novembro de 2013 e janeiro de 2015. Foram obtidos valores de CS, CC (Cockcroft-Gault) e do EuroSCORE II. Análise de associações da CS e do CC com morbimortalidade foi realizada mediante testes de calibração e discriminação. Por regressão logística múltipla, foram criados modelos multivariados independentes com CS e com CC para predição de risco de morbimortalidade após cirurgia cardíaca.

Resultados: Apesar da associação entre a CS e morbimortalidade, essa não calibrou adequadamente os grupos de risco. Houve associação entre o CC e morbimortalidade com boa calibração dos grupos de risco. Na predição do risco de mortalidade, a CS ficou descalibrada com valores $>1,35$ mg/dL ($p < 0,001$). A curva ROC revelou que o CC é superior à CS na predição de risco de morbimortalidade. No modelo multivariado sem CC, a CS foi a única preditora de morbidade, enquanto que no modelo sem a CS, o CC foi preditor de mortalidade e o único preditor de morbidade.

Conclusão: Para avaliação da função renal, o CC é superior que a CS na estratificação de risco dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):290-298)

Palavras-chave: Insuficiência Renal/prevenção & controle; Revascularização Miocárdica; Mortalidade Hospitalar; Creatinina/análise; Indicadores de Morbimortalidade; Fatores de Risco.

Abstract

Background: Renal dysfunction is an independent predictor of morbidity and mortality in cardiac surgery. For a better assessment of renal function, calculation of creatinine clearance (CC) may be necessary.

Objective: To objectively evaluate whether CC is a better risk predictor than serum creatinine (SC) in patients undergoing cardiac surgery.

Methods: Analysis of 3,285 patients registered in a prospective, consecutive and mandatory manner in the Sao Paulo Registry of Cardiovascular Surgery (REPLICCAR) between November 2013 and January 2015. Values of SC, CC (Cockcroft-Gault) and EuroSCORE II were obtained. Association analysis of SC and CC with morbidity and mortality was performed by calibration and discrimination tests. Independent multivariate models with SC and CC were generated by multiple logistic regression to predict morbidity and mortality following cardiac surgery.

Results: Despite the association between SC and mortality, it did not calibrate properly the risk groups. There was an association between CC and mortality with good calibration of risk groups. In mortality risk prediction, SC was uncalibrated with values > 1.35 mg/dL ($p < 0.001$). The ROC curve showed that CC is better than SC in predicting both morbidity and mortality risk. In the multivariate model without CC, SC was the only predictor of morbidity, whereas in the model without SC, CC was not only a mortality predictor, but also the only morbidity predictor.

Conclusion: Compared with SC, CC is a better parameter of renal function in risk stratification of patients undergoing cardiac surgery. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):290-298)

Keywords: Renal Insufficiency/prevention & control; Myocardial Revascularization; Hospital Mortality; Creatinine/analysis; Indicators of Morbidity and Mortality; Risk Factors.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Omar A. V. Mejia •

Dr.Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Cep:05403-900. Pinheiros, São Paulo, SP – Brasil.

E-mail: omar.mejia@incor.usp.br

Artigo recebido em 04/11/2016, revisado em 15/02/2017, aceito em 29/03/2017

DOI: 10.5935/abc.20170129

Introdução

A análise de custo-efetividade em cirurgia cardíaca mostra o impacto da prevenção de complicações e da incorporação de novas tecnologias no sistema de saúde.¹ Pacientes com disfunção renal submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica evoluem no pós-operatório com maiores taxas de complicações e mortalidade hospitalar.² Assim, uma avaliação mais fidedigna da função renal, no contexto de uma abordagem personalizada, pode trazer uma melhor otimização e alocação dos recursos que ajudem médicos e pacientes na escolha do melhor momento e tipo de tratamento.

Neste contexto, diversos estudos na literatura mostram uma correlação direta entre o grau de insuficiência renal pré-operatória e a morbimortalidade pós-cirurgia cardíaca.^{3,4} Para estimar melhor o grau de insuficiência renal, escores de risco atuais têm incluído o cálculo do *clearance* de creatinina (CC) na avaliação.⁵⁻⁷ Um deles foi o EuroSCORE II que, na tentativa de se ajustar às tendências atuais, ficou mais complexo e mostrou falhas na sua validação interna,^{8,9} o que nos leva a ficar apreensivos na escolha de escores internacionais e de modelos cada vez mais complexos.

No Brasil, modelos locais incluem unicamente o valor de creatinina sérica (CS), inclusive como variável categórica, para estimar o risco de mortalidade.^{10,11} Por isso, EuroSCORE II, recentemente validado em realidade brasileira,¹² inclui níveis de CC em seus itens de predição, na expectativa de melhorar o desempenho do antigo EuroSCORE.¹³ No entanto, falhas nos testes da calibração em nosso meio podem estar relacionadas com a imprecisão na medida de algumas das suas variáveis. Sendo assim, e diante da maior complexidade de se calcular o CC em comparação à CS para médicos e outros profissionais da saúde, a real necessidade da obtenção do CC é questionável. Infelizmente, não temos conhecimento de estudos disponíveis que avaliem o impacto do CC *versus* a CS na morbimortalidade após cirurgia cardíaca.

Diante dessa lacuna na literatura, o objetivo de nosso estudo foi avaliar objetivamente a importância do CC *versus* a CS na estratificação de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca no registro prospectivo, multicêntrico e mandatório de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca no Estado de São Paulo.¹⁴

Métodos

Amostra

Estudo transversal no Registro Paulista de Cirurgia Cardiovascular (REPLICCAR) realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes operados consecutivamente de forma eletiva, em urgência ou emergência, de coronária e/ou valva, em 10 hospitais do Estado de São Paulo de novembro de 2013 a janeiro 2015 foram incluídos na análise. Antes de iniciar o estudo, foi confirmada a presença do valor de CS, do CC e do EuroSCORE II em todos os pacientes. Para a significância estatística do estudo, a amostra deveria incluir no mínimo 100 eventos; com um número de 224 óbitos e 263 registros de morbidade, este estudo foi iniciado.

Crítérios de inclusão e exclusão

Crítérios de inclusão:

Todos os pacientes com idade ≥ 18 anos, operados de forma eletiva no período estabelecido de:

- Cirurgia valvar (troca ou plástica);
- Cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) (com ou sem a utilização de circulação extracorpórea);
- Cirurgia associada (CRM e cirurgia valvar).

Crítérios de exclusão:

Foram excluídos outros tipos de cirurgia associada à cirurgia valvar e/ou CRM.

Coleta, definição e organização dos dados

No REPLICCAR, a coleta de dados dos pacientes é realizada por uma pessoa graduada e treinada para trabalhar com a alimentação do registro em cada um dos 10 centros que fazem parte do projeto. Os dados foram incorporados *on-line* no site: bdcario.incor.usp.br mediante senha e usuário personalizado, pelo preenchimento de quatro interfaces disponíveis: pré-operatório, intraoperatório, alta e avaliação em 30 dias. Um total de 68 variáveis foi coletado por paciente, e o seguimento feito por via telefônica. A completude e veracidade dos dados foram supervisionadas pela governança e administração do registro. O CC foi calculado pela equação de Crockcroft-Gault para estimação da taxa de filtração glomerular a partir do valor de CS, idade, sexo e peso corpóreo.

O valor do EuroSCORE II no registro é calculado a partir do site <http://www.euroscore.org/calc.html>. Os desfechos analisados foram mortalidade e morbidade hospitalar no período entre a cirurgia e a avaliação em 30 dias, ou do contrário, até a alta hospitalar. A morbidade incluiu: insuficiência renal aguda grave (IRAg), acidente cerebral vascular (ACV) e infarto agudo de miocárdio (IAM).

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como a média \pm desvio-padrão e as variáveis categóricas, como porcentagens. O teste exato de Fisher foi utilizado para as tabelas de contingência. A calibração foi calculada pelo teste de Hosmer Lemeshow, mostrando que o modelo ajusta-se de forma adequada quando $p > 0,05$. Na calibração do CC e da CS, foi analisada a diferença entre os valores esperados de mortalidade e morbidade e os valores observados por subgrupos (*NLS*, *nonlinear least squares* ou mínimo quadrados não lineares). Assim, um valor de *NLS* positivo indica que o resultado dos desfechos foi melhor que o esperado. Além do valor do *NLS*, foi avaliada a taxa ajustada entre os desfechos observados e esperados, também chamada de "taxa de mortalidade ajustada ao risco" (*RAMQ*, *risk adjusted mortality quotient*). Um valor de *RAMQ* inferior a 1 indica que o desempenho cirúrgico foi melhor que a média. A acurácia do CC e da CS para a mortalidade e morbidade foi avaliada a partir da área abaixo da curva ROC. Mediante análises de regressão logística múltipla, foram

construídos dois modelos multivariados para óbito, um com a variável CS e outro com a variável CC, similarmente aos dois modelos multivariados para morbidade. A regressão foi realizada mediante o processo de seleção *stepwise*. Modelos com a variável dicotômica $CC < 55$ mL/min também foram testados. O valor de p menor de 5% foi considerado significativo. A análise estatística foi realizada com o auxílio do software *SPSS Statistics Desktop* versão 22.0 para *Windows* (IBM Corporation Armonk, New York).

Ética e Termo de Consentimento:

Este trabalho foi aprovado como subprojeto do registro online nº 9696 da Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP intitulado "Estratificação de Risco Cirúrgico como Instrumento de Inovação em Programas em Cirurgia Cardíaca no Sistema Único de Saúde do Estado de São Paulo: Estudo SP-Score-SUS"

Resultados

Casuística

Dos 3.285 pacientes analisados, 224 pacientes (6,8%) morreram e 263 (7,9%) tiveram alguma morbidade. A média de idade foi de $60,47 \pm 12,3$ anos. Foram 1195 (36,3%) pacientes do sexo feminino. O índice de massa corporal médio foi de $26,7 \pm 4,5$ kg/m². Reoperações foram realizadas em 399 (12,1%) pacientes. Foram operados 1428 (43,4%) pacientes com classe funcional III-IV e 1180 (35,8%) de urgência/emergência. O valor médio da fração de ejeção foi de $58,3 \pm 11,2\%$. O valor médio de CS foi de $1,25 \pm 1,1$ mg/dL e o de CC de $72,6 \pm 29,5$ mL/min. O valor médio de EuroSCORE II foi de $2,6 \pm 4,3$. Foram realizadas 1862 (56,7%) CRMs isoladas, 1065 (32,4%) cirurgias da valva isoladas e 358 (10,9%) CRM e de valva combinadas.

Associação entre a CS e mortalidade

Houve associação entre CS e mortalidade ($p = 0,0003$). No entanto, o modelo com subgrupos de CS não se ajustou

adequadamente à mortalidade no teste de Hosmer-Lemeshow (H-L, $p < 0,0001$), Tabela 1.

Podemos observar que embora exista associação entre a mortalidade esperada pela CS e a mortalidade observada na amostra, quando os valores de CS foram $\geq 1,60$ a mortalidade esperada pela variável se fez significativamente desproporcional ($RAMQ > 2$), subestimando a mortalidade observada. Por outro lado, existe um número de pacientes similares entres os grupos (vide figura suplementar A) confirmando a desproporção da MO/ME para valores mais altos de CS.

Associação entre o CC e mortalidade

Houve associação entre CC e mortalidade ($p < 0,0001$) e o modelo com subgrupos de CC se ajustou adequadamente à mortalidade no teste de Hosmer-Lemeshow (H-L, $p = 0,277$), Tabela 2.

Podemos observar que na calibração, utilizando o CC como variável preditora dos grupos formados pelo teste de Hosmer Lemeshow, não houve diferença significativa entre a mortalidade esperada pelo CC e a mortalidade observada ($p = 0,277$). Sendo assim, existe um número de pacientes similares entres os grupos (Vide Figura Suplementar B), que confirma que o CC é um bom preditor de mortalidade.

Na análise da curva ROC (Figura 1), que mede a acurácia da variável em discriminar pacientes que morrem e sobrevivem, observou-se que, ao utilizar a creatinina sérica como variável preditora, a acurácia do modelo foi de apenas 0,65. No entanto, quando o CC foi usado como variável preditora, a acurácia do modelo para prever a mortalidade observada alcançou 0,73 ($p < 0,001$).

Associação entre CS e morbidade (ACV, IAM, IRAG):

Houve associação entre CS e morbidade ($p < 0,0001$). No entanto, o modelo com subgrupos de CS não se ajustou adequadamente à morbidade no teste de Hosmer-Lemeshow (H-L, $p < 0,0001$), Tabela 3.

Podemos observar que, embora exista associação entre a morbidade esperada pela creatinina sérica e a morbidade

Tabela 1 – Mortalidade esperada (ME) pela creatinina sérica ajustada à mortalidade observada (MO)

| Creatinina sérica | Casos | % | MO | ME | RAMQ (MO/ME) |
|-------------------|-------|-------|-----|-------|--------------|
| < 0,80 | 341 | 10,4 | 15 | 20,96 | 0,72 |
| 0,80-0,87 | 346 | 10,5 | 16 | 21,72 | 0,74 |
| 0,88-0,93 | 310 | 9,4 | 9 | 19,69 | 0,46 |
| 0,94-0,99 | 235 | 7,1 | 10 | 15,07 | 0,66 |
| 1,00-1,03 | 322 | 9,8 | 19 | 20,78 | 0,91 |
| 1,04-1,10 | 350 | 10,6 | 16 | 22,83 | 0,70 |
| 1,11-1,20 | 381 | 11,6 | 22 | 25,2 | 0,87 |
| 1,21-1,34 | 325 | 9,9 | 21 | 21,87 | 0,96 |
| 1,35-1,59 | 319 | 9,7 | 28 | 22,02 | 1,27 |
| $\geq 1,60$ | 364 | 11,1 | 68 | 33,86 | 2,01 |
| Total | 3293 | 100,0 | 224 | 224 | |

RAMQ: Taxa de mortalidade ajustada ao risco.

Tabela 2 – Mortalidade esperada (ME) pelo Clearance de Creatinina ajustado a Mortalidade observada (MO)

| Clearance de creatinina | Casos | % | MO | ME | RAMQ (MO/ME) |
|-------------------------|-------|-------|-----|-------|--------------|
| ≥ 109 | 333 | 10,1 | 5 | 3,14 | 1,59 |
| 95-108 | 339 | 10,3 | 9 | 7,14 | 1,26 |
| 85-94 | 343 | 10,4 | 11 | 10,31 | 1,07 |
| 77-84 | 310 | 9,4 | 13 | 12,26 | 1,06 |
| 70-76 | 328 | 10,0 | 6 | 16,13 | 0,37 |
| 64-69 | 319 | 9,7 | 20 | 19,3 | 1,04 |
| 57-63 | 333 | 10,1 | 24 | 24,52 | 0,98 |
| 49-56 | 341 | 10,4 | 34 | 31,17 | 1,09 |
| 39-48 | 323 | 9,8 | 34 | 37,86 | 0,90 |
| < 38 | 324 | 9,8 | 68 | 62,17 | 1,09 |
| Total | 3293 | 100,0 | 224 | 224 | |

RAMQ: Taxa de mortalidade ajustada ao risco.

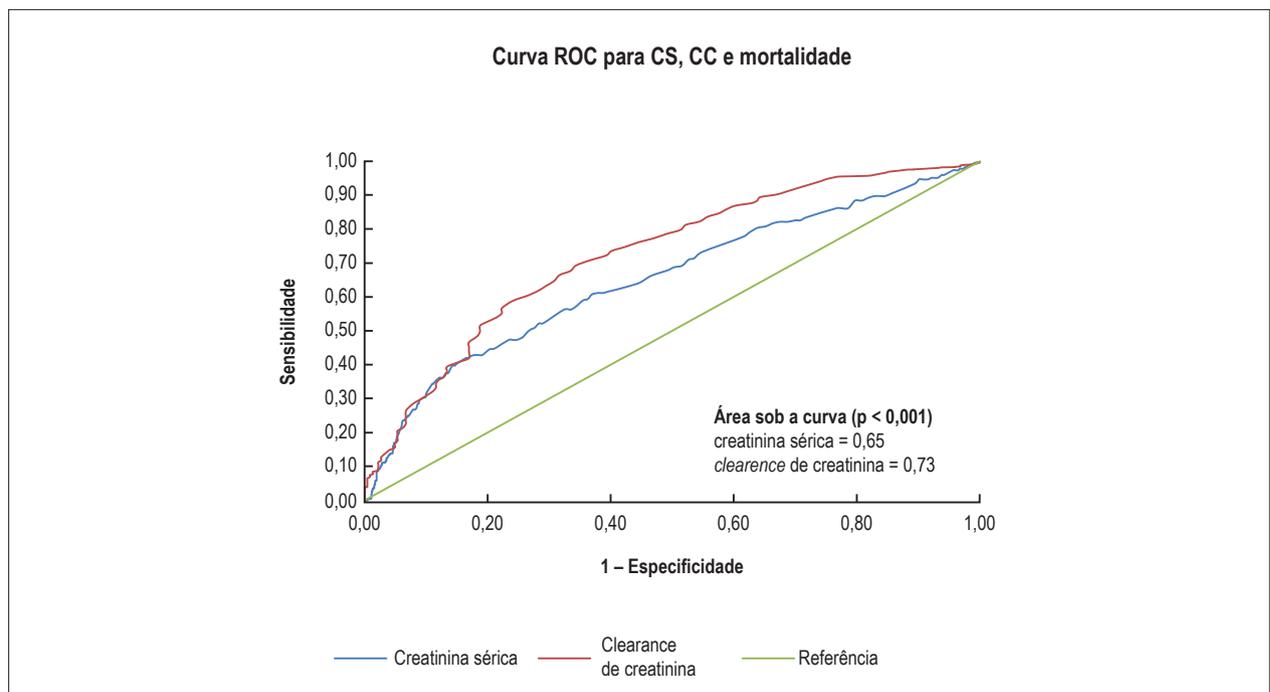


Figura 1 – Curva ROC para creatinina sérica, clearance de creatinina e mortalidade.

observada na amostra, a calibração pelo teste de Hosmer Lemeshow demonstrou diferença significativa entre a mortalidade esperada pela Creatinina Sérica e a mortalidade observada nos grupos estabelecidos.

Associação entre o CC e morbidade (ACV, IAM, IRAg)

Houve associação entre o CC e morbidade ($p < 0,0001$) e o modelo com subgrupos de CC se ajustou adequadamente à morbidade no teste de Hosmer-Lemeshow (H-L, $p < 0,346$), Tabela 4.

Além de haver associação entre a morbidade esperada pelo CC e a morbidade observada na amostra, a calibração pelo teste de Hosmer-Lemeshow demonstrou que não houve diferença significativa entre a mortalidade esperada pelo CC e a mortalidade observada nos grupos estabelecidos.

Análise da curva ROC (Figura 2) mostrou que, quando utilizamos a CS como variável preditora, a acurácia do modelo é de apenas 0,68. No entanto, quando utilizamos o CC como variável preditora, a acurácia do modelo para prever a mortalidade observada foi de 0,70 ($p < 0,001$).

Tabela 3 – Morbidade esperada pela Creatinina Sérica ajustada à morbidade observada

| Grupo | Total | morbi = 1 | | morbi = 0 | |
|-------|-------|-----------|----------|-----------|----------|
| | | Observado | Esperado | Observado | Esperado |
| 1 | 341 | 13 | 23,80 | 328 | 317,20 |
| 2 | 346 | 14 | 24,83 | 332 | 321,17 |
| 3 | 310 | 13 | 22,59 | 297 | 287,41 |
| 4 | 235 | 16 | 17,34 | 219 | 217,66 |
| 5 | 322 | 14 | 23,95 | 308 | 298,05 |
| 6 | 350 | 23 | 26,40 | 327 | 323,60 |
| 7 | 381 | 20 | 29,26 | 361 | 351,74 |
| 8 | 325 | 32 | 25,53 | 293 | 299,47 |
| 9 | 319 | 32 | 25,90 | 287 | 293,10 |
| 10 | 364 | 86 | 43,42 | 278 | 320,58 |

Tabela 4 – Morbidade esperada pelo *clearance* de creatinine ajustado à morbidade observada

| Grupo | Total | morbi = 1 | | morbi = 0 | |
|-------|-------|-----------|----------|-----------|----------|
| | | Observado | Esperado | Observado | Esperado |
| 1 | 333 | 7 | 5,30 | 326 | 327,70 |
| 2 | 339 | 12 | 10,68 | 327 | 328,32 |
| 3 | 343 | 16 | 14,52 | 327 | 328,48 |
| 4 | 310 | 18 | 16,47 | 292 | 293,53 |
| 5 | 328 | 19 | 20,86 | 310 | 307,14 |
| 6 | 319 | 17 | 24,08 | 302 | 294,92 |
| 7 | 333 | 21 | 29,56 | 312 | 303,44 |
| 8 | 341 | 39 | 36,18 | 302 | 304,82 |
| 9 | 323 | 41 | 42,06 | 282 | 280,94 |
| 10 | 324 | 74 | 63,30 | 250 | 260,70 |

Modelo multivariado para mortalidade

Na parte superior da Tabela 5, podemos observar que quando criamos um modelo multivariado para mortalidade sem o CC, aparecem como preditores independentes as variáveis idade, hematócrito, pressão da artéria pulmonar, tipo de internação e classe funcional, mas não a CS. No entanto, na parte inferior da tabela, quando criamos um modelo multivariado sem a creatinina sérica, o CC aparece no modelo, atingindo acurácia de 0,768.

Modelo multivariado para morbidade

Na parte superior da Tabela 6, podemos observar que quando criamos um modelo multivariado para morbidade sem o CC, aparecem como preditores independentes as variáveis idade, hematócrito e CS para uma acurácia de 0,68. No entanto, na parte inferior da tabela, ao criarmos um modelo multivariado sem a CS, o CC aparece no modelo e alcança uma acurácia de 0,70.

Discussão

Em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, a função renal influencia a predição de mortalidade.² Múltiplos modelos de avaliação de risco pré-operatório em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca confirmam a importância da função renal como preditor de mortalidade. Nesses modelos, IRA, necessidade de diálise e creatinina sérica, como variáveis categóricas, são consideradas como fatores de risco.

O nível de CS é influenciado por vários fatores que são independentes da taxa de filtração glomerular: secreção e reabsorção tubular, produção endógena, alimentação variável, eliminação extrarrenal, técnicas de diagnóstico laboratorial, e medicamentos utilizados.^{15,16} Uma vez que a avaliação da função renal, com base no valor de CS está associada a diversas limitações,^{16,17} e a mensuração do CC na urina é bastante demorada, foram desenvolvidas várias fórmulas para estimar a função renal a partir de creatinina sérica, peso corpóreo, idade, sexo e características étnicas. Todas estas fórmulas, no entanto, exibem algumas limitações.

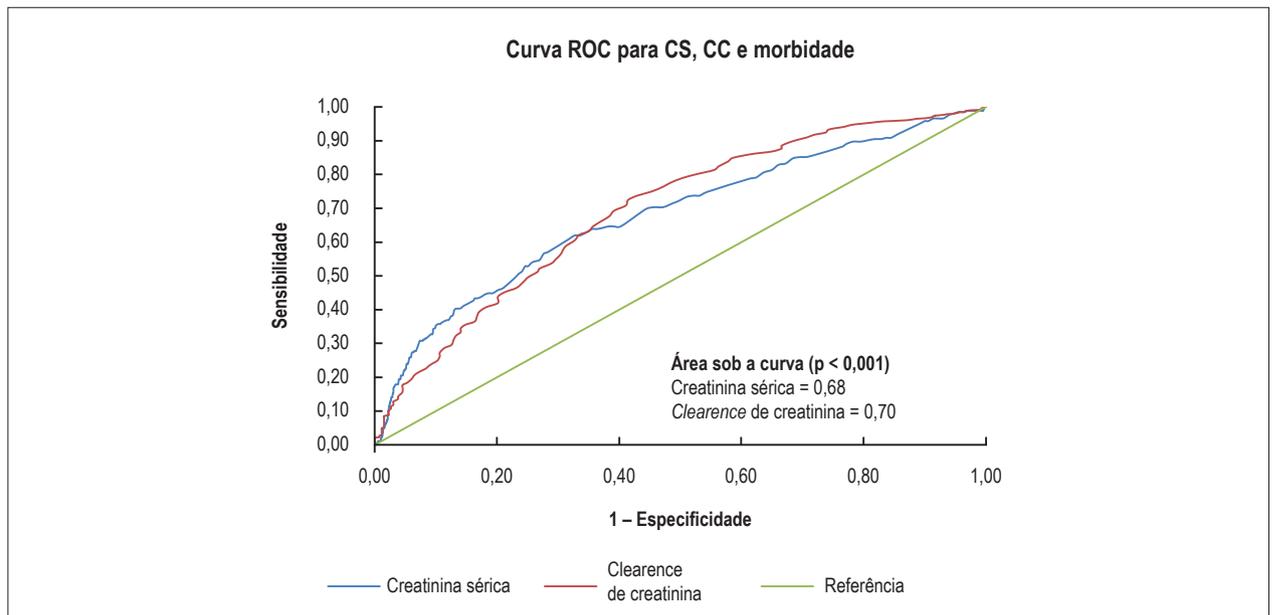


Figura 2 – Curva de ROC para creatinina sérica, clearance de creatinina e morbidade.

Tabela 5 – Modelo Multivariado para mortalidade

Modelo multivariado para mortalidade sem Clearance de creatinina:

| Efeito | Estimativa de risco | Intervalo de confiança 95% | |
|-----------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------|
| | | Limite Inferior | Limite Superior |
| Idade | 1.047 | 1.028 | 1.066 |
| Hematócrito | 0.924 | 0.891 | 0.958 |
| Pressão da artéria pulmonar | 1.020 | 1.008 | 1.032 |
| Urgência/Emergência | 2.341 | 1.518 | 3.611 |
| Classe funcional III /IV | 2.136 | 1.063 | 4.292 |

Acurácia = 0,762

Modelo multivariado para mortalidade sem Creatinina sérica:

| Efeito | Estimativa de risco | Intervalo de confiança 95% | |
|-----------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------|
| | | Limite Inferior | Limite Superior |
| Idade | 1.038 | 1.019 | 1.058 |
| Hematócrito | 0.935 | 0.900 | 0.971 |
| Pressão da artéria pulmonar | 1.018 | 1.006 | 1.030 |
| Clearance de creatinina | 0.989 | 0.978 | 0.999 |
| Urgência/Emergência | 2.163 | 1.393 | 3.358 |
| Classe funcional III /IV | 2.087 | 1.037 | 4.198 |

Acurácia = 0,768

Tabela 6 – Modelo multivariado de morbidade

Modelo multivariado para morbidade sem CC:

| Efeito | Estimativa de risco | Intervalo de confiança 95% | |
|-------------------|---------------------|----------------------------|-----------------|
| | | Limite Inferior | Limite Superior |
| Idade | 1,028 | 1,011 | 1,046 |
| Hematócrito | 0,940 | 0,908 | 0,973 |
| Creatinina sérica | 1,127 | 1,018 | 1,240 |

Acurácia = 0,68

Modelo multivariado para morbidade sem CS:

| Efeito | Estimativa de risco | Intervalo de confiança 95% | |
|-------------------|---------------------|----------------------------|-----------------|
| | | Limite Inferior | Limite Superior |
| Creatinina sérica | 0,971 | 0,962 | 0,980 |

Acurácia = 0,70

A forma de avaliação da função renal mais utilizada no Medicare e na lista de espera dos transplantes nos EUA,¹⁸ é a fórmula de Cockcroft-Gault. Essa fórmula não é absolutamente precisa (por exemplo, em idosos doentes) e pode superestimar ou subestimar a função renal.^{15,19} Vários estudos sobre insuficiência cardíaca e insuficiência renal mostraram uma boa correlação entre os valores de CC de acordo com a fórmula de Cockcroft-Gault e a taxa de filtração glomerular.^{20,21} Devido à sua ampla aceitação, a fórmula de Cockcroft-Gault foi escolhida para o cálculo do CC no REPLICCAR.

É importante ressaltar que a avaliação binária do CC (< 55 mL/min) foi realizada neste estudo e não mostrou diferença em relação à avaliação contínua da variável. No entanto, foi visto que em pacientes com níveis de CS $\geq 1,35$ mg/dL, a mortalidade observada começa a ser maior que a mortalidade esperada, chegando a ser duas vezes maior que em pacientes com níveis de CS $\geq 1,60$ mg/dL. Embora a CS continue sendo utilizada em nosso meio,^{22,23} mesmo como critério de classificação dos estágios de IRA,²⁴ ela deve ser cuidadosamente analisada pela sua falta de calibração na predição de mortalidade. Esses esforços devem começar pela inclusão do CC nos escores de risco locais, em que a CS é inserida ainda de forma binária.

O CC teve maior poder preditivo para mortalidade e para morbidade que a CS, avaliado pela área abaixo da curva ROC. No entanto, existe dificuldade na avaliação do desvio padrão da área da curva ROC para se identificar diferenças entre as variáveis analisadas. Para contornar este problema, foram construídos modelos multivariados por meio da regressão múltipla e, assim, foi avaliada primeiramente a influência do CC e depois da CS no relacionamento com as outras variáveis. Pela análise de regressão, no modelo para óbito, quando o CC foi excluído, a CS não conseguiu ser variável preditora independente, o que revela sua ineficiência nessa avaliação. Por outro lado, quando a CS foi excluída, o CC foi não somente variável preditora independente como o único preditor no modelo para morbidade. Esta análise local

reforça a importância do CC na avaliação pré-operatória o que também vem sendo mostrado em outros estudos brasileiros.²⁴ Portanto, assim como nos escores internacionais, em que o CC já foi incluído, modelos locais deverão seguir esta tendência.

O cálculo da morbidade e da mortalidade esperadas pelos modelos de risco, assim como a sua relação com a morbidade e mortalidade observada mediante o NLS e o RAMQ, representam ferramentas analíticas eficazes na avaliação de potenciais influências na morbimortalidade (p.ex. na detecção da doença no pré-operatório, a escolha do tipo de procedimento cirúrgico, etc.).

O CC, que é atualmente considerado pelo EuroSCORE II mesmo que de forma categorizada, já é incluído no REPLICCAR como variável contínua e, sem dúvida, deverá fazer parte dos futuros modelos de risco brasileiros. Desta forma, deve-se preferir o CC calculado pela equação de Cockcroft-Gault à CS na avaliação pré-operatória da função renal.

A única limitação evidente do estudo é o fato de não se tratar de um estudo randomizado que poderia avaliar especificamente o impacto de cada variável. Embora a metodologia aplicada neste estudo por meio de registros prospectivos seja a mais robusta para este tipo de análise, cabe ressaltar que os resultados precisam ser validados antes de serem aplicados em outros tipos de procedimentos e populações, como na população pediátrica.

Conclusão

Este estudo revela que valores de CS a partir de 1,6 subestimam o risco de morbimortalidade hospitalar nos pacientes submetidos à cirurgia de coronária e/ou valva no estado de São Paulo. Nós encorajamos o cálculo do CC para uma avaliação mais acurada e personalizada da função renal visando um melhor planejamento e otimização dos cuidados perioperatórios.²⁵

Agradecimentos

Ao Grupo de Estudo REPLICCAR:

1- Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas (Prof. Dr. Orlando Petrucci); 2-Hospital de Base de São José de Rio Preto (Dr. Marcelo Nakazone); 3- Santa Casa de Marília (Dr. Marcos Tiveron); 4- Santa Casa de São Paulo (Dra. Valquíria Pelisser Campagnucci); 6- Beneficência Portuguesa de São Paulo (Dr. Marco Antonio Praça Oliveira); 7- Hospital São Paulo (Prof. Dr. Walter Gomes); 8- Hospital Paulo Sacramento (Dr. Roberto Rocha e Silva); 9- Hospital Pitangueiras (Dr. Roberto Rocha e Silva); 10- Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (Prof. Dr. Alfredo José Rodrigues).

Ao MS, CNPq, FAPESP e SES-SP no âmbito do Programa Pesquisa para o SUS, gestão compartilhada em saúde (PPSUS) que permitiram o desenvolvimento deste estudo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Nakazone M, Pomerantzeff PMA, Arthur CPS; Obtenção de dados: Mejia OAV, Goncharov M, Dallan LAO, Osternack D,

Jatene FB, Arthur CPS; Análise e interpretação dos dados: Mejia OAV, Lisboa LAF, Goncharov M, Dallan LAO, Nakazone M, Pomerantzeff PMA; Análise estatística: Mejia OAV, Goncharov M; Redação do manuscrito: Arthur CPS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mejia OAV, Lisboa LAF, Dallan LAO, Nakazone M, Osternack D, Pomerantzeff PMA, Jatene FB.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Ministério da Saúde, CNPq, FAPESP, Programa de Pesquisa para SUS gestão compartilhada (PPSUS).

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Tittinger DP, Lisboa LA, Matrangolo BL, Dallan LR, Dallan LA, Trindade EM, et al. Cardiac surgery costs according to the preoperative risk in the Brazilian public health system. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(2):130-8. doi: 10.5935/abc.20150068
2. Barbosa RR, Cestari PF, Capeletti JT, Peres GM, Ibañez TL, da Silva PV, et al. Impact of renal failure on in-hospital outcomes after coronary artery bypass surgery. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(3):249-53. Epub 2011 Jun 17.
3. Fernando M, Paterson HS, Byth K, Robinson BM, Wolfenden H, Gracey D, et al. Outcomes of cardiac surgery in chronic kidney disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(5):2167-73. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.064.
4. Dhanani J, Mullany DV, Fraser JF. Effect of preoperative renal function on long-term survival after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(1):90-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.06.037.
5. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2- isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1 Suppl):S23-42. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.053.
6. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1 Suppl):S2-22. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.053.
7. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-44; discussion 744-5. doi: 10.1093/ejcts/ezs043.
8. Sergeant P, Meuris B, Pettinari M. EuroSCORE II, illum qui est gravitates magni observe. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):729-31. doi: 10.1093/ejcts/ezs057
9. Collins GS, Altman DG. Design flaws in EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(4):871. doi: 10.1093/ejcts/ezs562
10. Mejía OA, Lisboa LA, Puig LB, Moreira LF, Dallan LA, Pomerantzeff PM, et al. InsCor: a simple and accurate method for risk assessment in heart surgery. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(3):246-54. PMID ;23598578
11. Cadore MP, Guaragna JCVC, Anacker JFA, Albuquerque LC, Bodanese LC, Piccoli JCE, et al. Proposição de um escore de risco cirúrgico em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010;25(4):447-56. PMID: 21340373
12. Lisboa LAF, Mejia OAV, Moreira LFP, Dallan LAO, Pomerantzeff PMA, Dallan LRP, et al. EuroSCORE II and the importance of a local model, InsCor and the future SP-SCORE. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014;29(1):1-8. PMID: 24896156
13. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R, the EuroSCORE study group. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardio-thorac Surg.* 1999;16(1):9-13. PMID: 10456395
14. Mejía OA, Lisboa LA, Dallan LA, Pomerantzeff PM, Trindade EM, Jatene FB, et al. Heart surgery programs innovation using surgical risk stratification at the São Paulo State Public Healthcare System: SP-SCORE-SUS study. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2013;28(2):263-9. doi: 10.5935/1678-9741.20130037.
15. Baracksky D, Jarjoura D, Cugino A, Blend D, Rutecki GW, Whittier FC. Geriatric renal function: estimating glomerular filtration in an ambulatory elderly population. *Clin Nephrol.* 1997;47(4):222-8. PMID:9128788
16. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as na index of renal function: new insights into old concepts *Clin Chem.* 1992;38(10):1933-53. PMID:1394976
17. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med.* 1988;39:465-90. doi: 10.1146/annurev.me.39.020188.002341
18. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6): 461-70. PMID: 10075613

19. Rossing P, Astrup AS, Smidt UM, Parving HH. Monitoring kidney function in diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1994;37(7):708-12. PMID:7958543
20. Ajayi AA. Estimation of creatinine clearance from serum creatinine: utility of the Cockcroft and Gault equation in Nigerian patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991, 40(4): 429-31. PMID: 2050182
21. Waller DG, Fleming JS, Ramsey B, Gray J. The accuracy of creatinine clearance with and without urine collection as a measure of glomerular filtration rate. *Postgrad Med J*. 199;67(783): 42-6. PMID: 2057426
22. Mejía OAV, Lisboa LAF, Tiveron MC, Santiago JAD, Tinel RA, Dallan LAO, et al. Coronary artery bypass grafting in acute myocardial infarction: analysis of predictors of in-hospital mortality. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(1):66-74. PMID:22729303
23. Santos CA, Oliveira MAB, Brandi AC, Botelho PHH, Brandi JCM, Santos MA, et al. Risk factors for mortality of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(4):513-20. doi: 10.5935/1678-9741.20140073.
24. Machado MN, Nakazone MA, Maia LN. Acute kidney injury based on KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) criteria in patients with elevated baseline serum creatinine undergoing cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(3):299-307. PMID: 25372901
25. Volkmann MA, Behr PEB, Burmeister JE, Consoni PR, Kalil RAK, Prates PR, et al. Hidden renal dysfunction cause increased in-hospital mortality risk after coronary artery bypass graft surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26(3):319-25. PMID:22086567

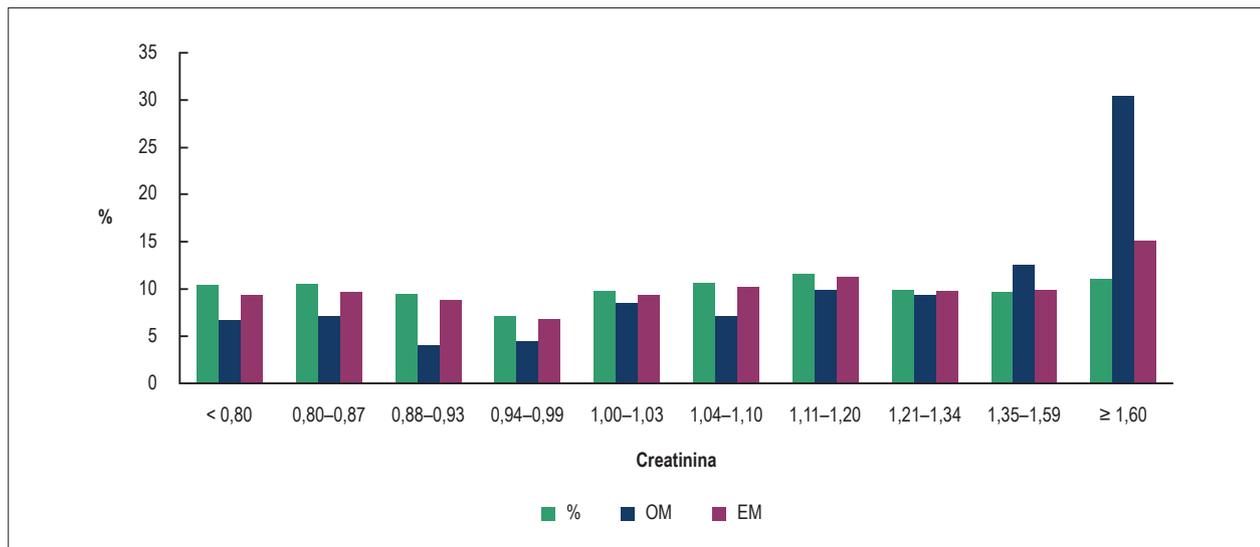


Figura Suplementar A – Porcentagem de pacientes, mortalidade observada (MO) e mortalidade esperada (ME) para os grupos de creatinina sérica.

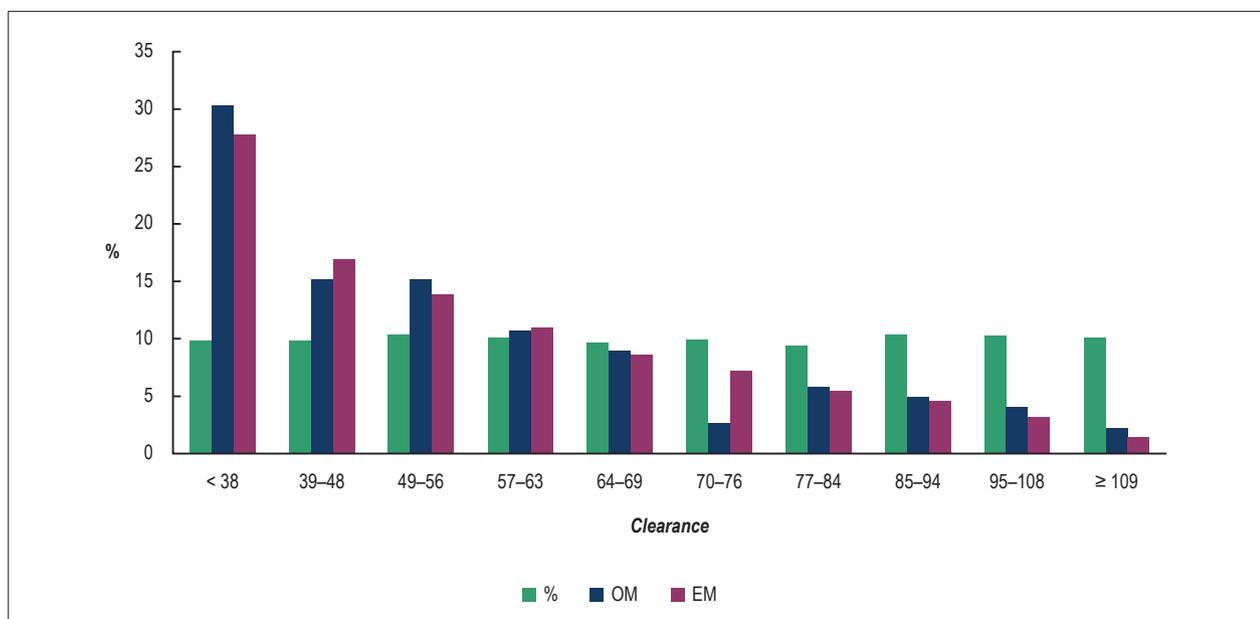


Figura Suplementar B – Porcentagem de pacientes, mortalidade observada (MO) e mortalidade esperada (ME) para grupos de CC.