



**Universidade Federal
do Espírito Santo**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

WAGNER LUIS DA CRUZ ALMEIDA

**DOENÇA RENAL CRÔNICA: VALIDAÇÃO DE EQUAÇÕES PARA
ESTIMATIVA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR E USO DA IDADE
DO RIM COMO ESTRATÉGIA DE INFORMAÇÃO AO PACIENTE**

VITÓRIA-ES

2023

WAGNER LUIS DA CRUZ ALMEIDA

**DOENÇA RENAL CRÔNICA: VALIDAÇÃO DE EQUAÇÕES PARA
ESTIMATIVA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR E USO DA IDADE
DO RIM COMO ESTRATÉGIA DE INFORMAÇÃO AO PACIENTE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito final para obtenção do título de doutor em Saúde Coletiva, na área de concentração em Epidemiologia
Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Mill

VITÓRIA-ES

2023

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado
de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

A447d Almeida, Wagner Luis da Cruz, 1979-
DOENÇA RENAL CRÔNICA: VALIDAÇÃO DE
EQUAÇÕES PARA ESTIMATIVA DA TAXA DE FILTRAÇÃO
GLOMERULAR E USO DA IDADE DO RIM COMO
ESTRATÉGIA DE INFORMAÇÃO AO PACIENTE// / Wagner
Luis da Cruz Almeida. - 2023.
161 f. : il.

Orientador: José Geraldo Mill.
Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) -
Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de
Ciências da Saúde.

1. Taxa de Filtração Glomerular. 2. Nefrologia. I. Mill,
José Geraldo. II. Universidade Federal do Espírito Santo.
Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 614

WAGNER LUIS DA CRUZ ALMEIDA

**DOENÇA RENAL CRÔNICA: VALIDAÇÃO DE EQUAÇÕES PARA
ESTIMATIVA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR E USO DA IDADE
DO RIM COMO ESTRATÉGIA DE INFORMAÇÃO AO PACIENTE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Saúde Coletiva da Universidade Federal do
Espírito Santo como requisito final para obtenção
do título de doutor em Saúde Coletiva, na área de
concentração em Epidemiologia
Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Mill

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr^o. José Geraldo Mill
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientador

Prof.^a Dr.^a. Luciane Bresciani Salaroli
Universidade Federal do Espírito Santo
Membro interno

Prof. Dr. Thiago Dias Sarti
Universidade Federal do Espírito Santo
Membro interno

Prof. Dr. Marcelo Perim Baldo
Universidade Estadual de Montes Claros
Membro externo

Prof.^a. Dra. Sheila Maria Alvim de Matos
Universidade Federal da Bahia
Membro externo

Dedico esta tese à Deus, autor da minha fé e à minha amada esposa Jéssica e aos meus amados filhos Nicole e Miguel, que têm sido a minha motivação, o meu suporte e o meu refúgio. Mesmo em meio ao cansaço e a ausência, me deram todo o amor, a coragem e a energia pra prosseguir.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, eu louvo a Deus, meu pai e Criador, ao seu Filho Jesus Cristo e ao Santo Espírito...pela minha redenção e salvação, pela vida eterna, pelo cuidado diário, pela força que me deram e por todo conhecimento que têm me proporcionado.

Agradeço aos meus pais por todo o apoio, pelo sacrifício dispensado desde o meu nascimento num lar humilde de Simões Filho-BA, lutando e enfrentando dificuldades com coragem e honradez, me ensinaram a ser quem sou. Agradeço ao meu pai que, mesmo com tanto trabalho e ganhando tão pouco, sempre primou pela minha educação e fez tudo o que pôde para me proporcionar a melhor formação. Agradeço à minha mãezinha que além dedicada e amorosa, ainda é uma grande vencedora que está derrotando um câncer, para a glória de Deus. Me lembro da minha querida vovó Zelina com muita saudade, e registro aqui o seu nome. Agradeço ao meu irmão Cristian e à Patrícia pelo apoio e pela fraternidade de sempre!

Agradeço à Jéssica minha esposa, pelo amor, pelo carinho, pelo suporte e pela compreensão de todos os dias. Por ser a minha maior parceira e ao mesmo tempo, uma grande guerreira... e por ser um presente de Deus que me faz feliz todos os dias! Este trabalho eu partilho com você pois literalmente, construímos tudo juntos!! À Nicole minha amada bonequinha, minha filha e primeira aluna!! Muito obrigado por ter o sorriso que o papai precisou sempre que o cansaço e as dificuldades surgiram. Miguel, meu menino... Na data da defesa desta tese você ainda não terá nascido... Mas também te agradeço por me inspirar com a alegria da espera pela sua chegada.

Agradeço à Guilherme e Gigi, que passaram de sogro e sogra à pai e mãe por adoção! Muito obrigado pela doação, pelo apoio, pelo cuidado, e pelo imenso suporte que me deram neste período tão difícil. A jornada foi mais leve por causa de vocês. Diniz e Grece ... Muito obrigado por tudo!! Por todo o apoio, carinho e suporte que tive! Que Deus os retribua!

Agradeço aos meus familiares... tios e tias, primos e primas. Cada um do seu jeito, no momento oportuno e naquilo que puderam, contribuíram para que este dia chegasse!!

Agradeço ao meu orientador, professor Dr. José Geraldo Mill, por ser um autêntico e excelente mestre, por educar pelo exemplo e dedicação, partilhando comigo do seu imenso conhecimento. Agradeço pela generosa porta que me abriu: o presente de participar do ELSA-Brasil. Prof. Mill deu uma aula de resistência e vitória sobre as adversidades, e agora com saúde plena, continuará sendo o meu grande referencial de professor e pesquisador. Me orgulho muito de ter sido seu aprendiz! Muito obrigado pela oportunidade!

Aos meus amigos cujos nomes não citarei para não me estender tanto, e não cometer injustiças, recebam a minha gratidão por fazerem parte da minha vida. Diego Ramos, meu amigo e irmão! Muito obrigado por tudo! Sem a sua ajuda, tudo teria sido muito mais difícil!

Agradeço aos meus colegas de DINTER: Mayara, Daiene, Marlus, Mússio (*in memorian*), Maria Luíza, Márcia, Fabiana, Bruno, Samara... pela convivência, pela cooperação, pelos momentos de construção e aprendizado! Vocês foram muito importantes para este trabalho!

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Espírito Santo, seus coordenadores e professores, pela oportunidade que me concederam no doutorado e pelas aulas e componentes ministrados de maneira tão competente. Agradeço aos colegas e alunos da Universidade Federal do Oeste da Bahia e da Universidade Federal da Bahia pelo apoio nesta incrível jornada.

Expresso também a minha gratidão aos meus amados irmãos batistas: Pr. Odirlei, Pr. Jamir e irmã Tina, Pr. Eliel e Luciana, Pr. Alysson, Pr. Saulo e suas famílias. Suas orações, suporte, apoio nos momentos mais difíceis e a

fraternidade em Cristo foram fundamentais para que este momento se tornasse realidade. A todos os irmãos da PIB Barreiras e da PIB Feira de Santana... o meu agradecimento e o meu pedido ao Senhor para que os abençoe continuamente.

Agradeço à todos os pesquisadores, validadores e participantes do ELSA-Brasil, que direta ou indiretamente proporcionaram a realização desta tese. Agradeço a todo o grupo de trabalho do ELSA aqui da Bahia pela maravilhosa acolhida e pelo carinho. Direciono especial gratidão à Prof^a. Dra. Sheila Alvim, que além de integrar esta banca examinadora, me acolheu de maneira muito generosa no grupo do ELSA e proporcionou uma fabulosa oportunidade para a minha carreira docente.

Agradeço aos demais membros desta Banca Examinadora: Prof^a. Dra. Luciane Bresciane Salaroli, Prof. Dr. Thiago Sarti e Prof. Dr. Marcelo Perim Baldo, e também ao Dr. Antônio Carlos Noblat que integrou a Banca Examinadora do Exame de Qualificação. Muito obrigado pelo seu tempo, conhecimento e preciosa contribuição para o aprimoramento deste trabalho.

Agradeço, por fim, a todos os que direta ou indiretamente contribuíram para que este trabalho viesse à luz. Recebam a minha sincera gratidão e o voto para que Deus os abençoe grandemente.

“Porque Deus amou o mundo de tal maneira, que deu o seu filho Unigênito para que todo aquele que nEle crê não pereça mas tenha vida eterna.”

Jo 3-16

RESUMO

O principal indicador laboratorial da doença renal crônica (DRC) é a taxa de filtração glomerular (TFG), que é normalmente aferida por meio do *clearance* de creatinina (CICr) endógena. Este método envolve a coleta urinária em longo período (12 ou 24h), que pode suscitar perdas e erros de amostragem. É possível estimar o CICr urinário por meio creatinina sérica (SCr) em amostra casual com o uso de equações, aumentando a viabilidade do método. Dentre estas, a *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD-4) e a *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) são as mais utilizadas na prática clínica brasileira. Ambas ajustam matematicamente a TFG de acordo com o sexo, a idade e a cor da pele, contudo, o ajuste por raça/cor tem sido questionado em populações altamente miscigenadas. A prevenção e o tratamento da DRC requerem do indivíduo a adoção de um modo de vida saudável, e proativo quanto aos cuidados com a saúde renal, a partir do recebimento informações claras dos profissionais de saúde. Todavia, a TFG é um termo de difícil compreensão para o público leigo e o seu emprego gera perda de qualidade na comunicação profissional-paciente. Na atualidade, discute-se a transformação do resultado de TFG em idade renal calculada (IRC) que é expressa em anos, e cuja simplicidade pode aumentar a compreensão da informação sobre o funcionamento renal. Esta tese tem como objetivo principal verificar a concordância entre a TFG medida em 12h ou 24h e estimada pelas fórmulas MDRD-4 e CKD-EPI, avaliando a acurácia das duas equações. Secundariamente, objetiva-se analisar a aplicabilidade do ajuste matemático das equações em indivíduos de pele negra e também utilizar os dados de TFG estimados por fórmulas para o desenvolvimento de uma fórmula para cálculo da IRC. Foram empregados dados da linha de base da Pesquisa Nacional de Saúde, realizada em Vitória-ES (2012) e do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-BRASIL). Na PNS, sujeitos de 20 a 69 anos habitantes de Vitória-ES e região metropolitana realizaram coleta urinária de 24h e de sangue em jejum. No ELSA-BRASIL, foram utilizados dados de servidores públicos voluntários de 30 a 74 anos, que realizaram coleta urinária de 12h e de sangue em jejum. Nas duas populações, a TFG medida por meio do CICr na urina e estimada pelas fórmulas CKD-EPI e MDRD-4. A concordância entre o CICr e a TFG calculada pelas fórmulas foi analisada pelo método de Bland-Altman. Análise de variância (ANOVA) de uma via com fator raça/cor foi usada para comparar médias da CrCl e da TFG calculadas com e sem ajuste por raça/cor. A significância estatística foi aceita para $p < 0.05$. Para a criação de uma nova equação para cálculo da IRC foi usada como referência a equação $IRC = [(1/0,9) + (105 - TFG) + 40]$. Após análise dos dados da PNS ($n=272$), houve concordância adequada entre o CICr e as equações, mas o ajuste por raça/cor diminui a acurácia destas últimas. No fator raça/cor, houve semelhança entre grupos para o CICr ($p=0,21$) sugerindo não haver diferença no metabolismo da creatinina em função da cor da pele. Dos participantes do ELSA-

Brasil com a coleta urinária de 12h validada (n=12813), Os diagramas de Bland-Altman mostraram que as fórmulas e CíCr concordam entre si, com melhor acurácia identificada para TFG <90ml.min.1,73m² e que o ajuste por raça/cor aumenta a dispersão dos dados. Nesta faixa de TFG, ANOVA de uma via do CíCr com fator raça/cor mostrou semelhança entre grupos (p=0,27). Após validação das fórmulas, constatou-se que declínio da TFG foi estimado pela CKD-EPI em 0,76 ml/min.1,73m²/ano de vida, a partir dos 27 anos na subamostra saudável da PNS. Estes dados permitiram a proposição da equação 'IRC=[(1/0,76*)*(115,4-CKD-EPI)+27]', com resultado expresso em anos. Concluiu-se que MDRD-4 e CKD-EPI são fórmulas adequadas para rastreamento da DRC na população brasileira, e como não há diferença mediada por raça/cor na excreção urinária de creatinina, o ajuste por raça/cor para o uso destas fórmulas, que aumentou a dispersão dos resultados, é desnecessário e prejudicial para a acurácia das mesmas. Adicionalmente, foi possível a criação de uma fórmula para cálculo da IRC, a ser testada com os dados do ELSA-BRASIL.

Palavras-chave: *Taxa de Filtração Glomerular. Doença Renal Crônica. Testes de Função Renal.*

ABSTRACT

The most important laboratory indicator of chronic kidney disease (CKD) is the glomerular filtration rate (GFR), which is normally measured through endogenous creatinine clearance (CrCl). This method involves long-term urine collection (12 or 24 hours), which can lead to sampling losses and errors. It is possible to estimate urinary CrCl using serum creatinine (SCr) in a casual sample using equations, increasing the viability of the method. Among these, the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4) and the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) are the most used in Brazilian clinical practice. Both mathematically adjust the GFR according to sex, age and skin color, however, the adjustment by race/color has been questioned in highly mixed populations. The prevention and treatment of CKD requires the individual to adopt a healthy lifestyle and be proactive in terms of renal health care, based on receiving clear information from health professionals. However, GFR is a term that is difficult to understand for laypeople, and its use leads to a loss of quality in professional-patient communication. Currently, the transformation of the GFR result into calculated renal age (IRC) is discussed, which is expressed in years, and whose simplicity can increase the understanding of information about renal function. This thesis has as its main objective to verify the agreement between the GFR measured in 12h or 24h and estimated by MDRD-4 and CKD-EPI formulas, evaluating the accuracy of these two equations. Secondly, the objective is to analyze the applicability of the mathematical adjustment for equations in individuals with black skin and also to use the GFR data estimated by formulas for the development of a new equation for calculating the IRC. Baseline data from the National Health Survey, conducted in Vitória-ES (2012) and from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-BRASIL) were used. In the PNS, subjects aged 20 to 69 years living in Vitória-ES and the metropolitan region underwent 24-hour urinary and fasting blood collection. In ELSA-BRASIL, we used data from volunteer civil servants aged 30 to 74 years, who performed a 12-hour urine and fasting blood collection. In both populations, GFR was measured using CrCl in urine and estimated using the CKD-EPI and MDRD-4 formulas. The agreement between CrCl and GFR calculated by the formulas was analyzed using the Bland-Altman method. One-way analysis of variance (ANOVA) with race/color factor was used to compare CrCl and GFR means calculated with and without adjustment for race/color. Statistical significance was accepted at $p < 0.05$. In order to create a new equation for calculating the IRC, the equation $IRC = [(1/0.9) + (105 - GFR) + 40]$ from literature was used as a reference. After analysis of the PNS data ($n = 272$), there was an adequate agreement between the CrCl and the equations, but the adjustment by race/color decreases the accuracy of the latter. In the race/color factor, there was a similarity between groups for CrCl ($p = 0.21$), suggesting that there is no difference in creatinine metabolism as a function of skin color. About the ELSA-Brasil participants with a

validated 12-hour urine collection (n=12813), the Bland-Altman diagrams showed that the formulas and CrCl agree with each other, with better accuracy identified for GFR <90ml.min.1.73m² and that adjusting for race/color increases data dispersion. In this range of GFR, one-way ANOVA of CrCl with race/color factor showed similarity between groups (p=0.27). After validating the formulas, it was found that the decline in GFR was estimated by the CKD-EPI at 0.76 ml/min.1.73m²/year of life, from the age of 27 in the healthy subsample of the PNS. These data allowed the proposition of the equation 'IRC=[(1/0.76)*(115.4-CKD-EPI)+27]', with the result expressed in years. It was concluded that MDRD-4 and CKD-EPI are adequate formulas for screening CKD in the Brazilian population, and since there is no difference mediated by race/color in urinary creatinine excretion, the adjustment by race/color for the use of these formulas, which increased the dispersion of results, is unnecessary and detrimental to their accuracy. Additionally, it was possible to create a formula for calculating the IRC, to be tested with data from ELSA-BRASIL.*

Keywords: *Chronic Kidney Diseases, Glomerular Filtration Rate, Kidney Function Tests.*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

⁵¹ -EDTA	Ácido Etilenodiaminotetraacético Marcado com Cromo ⁵¹
BUN	Nitrogênio Ureico Sanguíneo
CIC	Clínica de Investigação Cardiovascular
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CICr	<i>Clearance</i> de Creatinina
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DMO-DRC	Distúrbio Mineral Ósseo da Doença Renal Crônica
DP	Desvio-padrão
DRC	Doença Renal Crônica
ELSA	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
eTFG	TFG Estimada
eTFG _{CKD}	TFG estimado pela fórmula CKD-EPI
eTFG _{MDRD4}	TFG estimado pela equação MDRD-4
HA	Hipertensão Arterial
HbA1C	Hemoglobina Glicada
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Performance
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICC	Intervalo de Concordância
IDMS	Espectrometria de Massa de Diluição Isotópica
IMC	Índice de Massa Corporal
IRC	Idade Renal Calculada
K/DOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
KCD	Diferença entre a idade renal calculada e a idade cronológica
LBM	Massa Corporal Magra
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MDRD-4	Equação <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> com 4 variáveis
mTFG _{24h}	TFG medida em urina de 24 horas
NFK	<i>National Kidney Foundation</i>
PA	Pressão Arterial
pmp	Pacientes por Milhão de População
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio

PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
SA	Albumina Sérica;
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SC	Superfície Corpórea
SCr	Creatinina Sérica
SUr	Ureia Sérica
SUS	Sistema Único de Saúde
TC _{99m} -DTPA	Ácido Dietileno-triaminopentaácetico Marcado com Tecnécio _{99m}
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UCr	Creatinina urinária

LISTA DE FIGURAS

Figura 1– Alterações morfológicas e funcionais no envelhecimento renal.....	27
Figura 2 – Esquema da via metabólica creatina-fosfato.....	38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estágios da doença renal crônica	29
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1– Equações para cálculo da TFG	42
Tabela 2– Evolução das Equações MDRD	46

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	OBJETIVOS.....	25
2.1	Objetivo Geral.....	25
2.2	Objetivos Específicos	25
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	26
3.1	Fisiopatologia das senescência renal.....	26
3.2	Doença Renal Crônica	28
3.2.1	Doença Renal Crônica no Brasil e no Mundo	30
3.2.2	Avaliação da Função Renal	32
3.3	Taxa de Filtração Glomerular no diagnóstico da DRC	33
3.3.1	Compostos Exógenos Marcadores da Função renal	34
3.3.2	Compostos endógenos marcadores da função renal	36
3.3.3	Estimativa da Taxa de Filtração Glomerular	41
3.3.4	Panorama do uso da eTFG no diagnóstico da DRC.....	49
3.3.5	Ajuste por raça no cálculo da eTFG	50
3.3.6	Idade do Rim: Proposta de um novo modelo de informação da TFG	51
4	MÉTODOS	54
4.1	aspectos gerais	54
4.2	ESTUDO VINCULADO À Pesquisa Nacional de Saúde em Vitória-ES ...	54
4.2.1	Desenho do Estudo, Recrutamento e orientação de participantes ...	54
4.2.2	Coleta de Dados, Exames Clínicos e Laboratoriais	55
4.2.3	Coleta de Urina de 24 horas	56
4.3	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto.....	57
4.3.1	Desenho do Estudo, Recrutamento e orientação de participantes ...	57

4.3.2	Coleta de dados, Exames Clínicos e Laboratoriais.....	58
4.3.3	Cálculos para estimativa da TFG	59
4.3.4	Análise estatística	60
4.3.5	VARIÁVEIS DE ESTUDO	61
4.3.6	Aspectos éticos	63
5	RESULTADOS E discussão	64
5.1	- Artigo 1 - VALIDAÇÃO DAS EQUAÇÕES PARA ESTIMATIVA DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR AJUSTÁVEIS POR RAÇA/COR EM ADULTOS DE VITÓRIA/ESPÍRITO SANTO.....	64
5.2	- Artigo 2 – VALIDAÇÃO DAS EQUAÇÕES CKD-EPI E MDRD-4 COM E SEM AJUSTE POR RAÇA/COR EM ADULTOS BRASILEIROS (ELSA-BRASIL)....	89
5.3	- Artigo 3 – Cálculo da Idade Renal a Partir da Taxa de Filtração Glomerular Estimada pela Fórmula CKD-EPI.....	117
6	INTRODUÇÃO	119
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	138
8	REFERÊNCIAS	140
	ANEXO I - COMPROVANTE DE ACEITE DO PRIMEIRO ARTIGO.....	155
	ANEXO II - COMPROVANTE DE ACEITE DO PRIMEIRO ARTIGO.....	157
	ANEXO III - COMPROVANTE DE ACEITE DO PRIMEIRO ARTIGO.....	159

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população tem produzido um expressivo aumento na prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), incluindo a doença renal crônica (DRC) (BIKBOV et al., 2020). Embora a real prevalência da DRC no Brasil ainda seja incerta, considerando os seus diferentes estágios, estima-se que de 3 a 6 milhões de adultos sejam portadores deste agravo (MARINHO et al., 2017). A maior parte dos levantamentos nacionais de prevalência da DRC tem sido feitos em inquéritos autorreferidos, o que induz à subnotificação (MALTA et al., 2019). Portanto, o número de indivíduos afetados pode ser bem superior ao divulgado nas estatísticas.

Atualmente o termo DRC é usado para indicar um conjunto amplo de doenças heterogêneas que, em última análise, afetam a estrutura e a função dos rins, podendo ocorrer de maneira abrupta ou gradativa (BIKBOV et al., 2020). Os sintomas geralmente decorrem de complicações da função renal diminuída que, quando agravados, podem ser tratados apenas por diálise ou transplante. Os estágios iniciais da DRC costumam ser assintomáticos, podendo ser detectados durante uma avaliação clínica usual, na atenção básica, e são comumente reversíveis quando o diagnóstico é precoce (KDIGO), 2013).

Um dos indicadores quantitativos mais importantes para a identificação da DRC é a medida da taxa de filtração glomerular (TFG), que diminui de modo proporcional à perda progressiva de massa nefrônica funcional (WEINSTEIN; ANDERSON, 2010). Essa perda decorre da idade (envelhecimento renal) e de lesões provocadas por agentes etiológicos diversos, incluindo a hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, além de várias doenças renais propriamente ditas (VIDAL-PETIOT; FLAMANT, 2017). Segundo definição atual, um adulto deve ser diagnosticado com DRC se apresentar TFG, corrigida para a superfície corporal, inferior a 60 ml/min/1.73 m² ou marcadores de lesão renal, sendo a mais comumente utilizada a presença de albuminúria elevada (superior a 30mg/g de creatinina) por mais de 3 meses (NKF, 2020).

Apesar de a DRC apresentar prevalência considerável no Brasil (MARINHO et al., 2017) e contribuir para a queda da qualidade de vida de parcela importante da população adulta (FINKELSTEIN; WUERTH, 2009), os métodos sinalizados como padrão-ouro e que utilizam marcadores exógenos para o diagnóstico da DRC (ioexol, iotalamato e inulina) não são adequados para uso na maioria dos serviços de saúde (HERNÁNDEZ; TORRES; RODRÍGUEZ, 2010; SEEGMILLER et al., 2016).

Na prática clínica, a TFG consiste no principal marcador quantitativo para a investigação da função renal. Existem vários métodos de se medir a TFG, sendo o *clearance* da creatinina endógena ($CICr = \frac{\text{Fluxo urinário} \times \text{Creatinina urinária}}{\text{Creatinina sérica}}$) o mais comum e acessível, com viabilidade para emprego na atenção primária do Sistema Único de Saúde (SALGADO et al., 2010). Para esta medida, há necessidade de se quantificar o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de creatinina (HORIO, M., 2006; TETT et al., 2003). O tempo padrão para se realizar a coleta urinária é de 24 horas, o que representa uma considerável inconveniência para a maior parte dos pacientes (JEDRUSIK, SYMONIDES, GACIONG, 2019). Esta inconveniência comumente resulta em falhas na coleta, que compromete a medida do fluxo urinário afetando assim a acurácia da medição da TFG.

A creatinina, além de ser totalmente filtrável no glomérulo, é também depurada por secreção tubular que, se não compensada totalmente pela reabsorção nos túbulos renais, aumenta o valor deste metabólito medido na urina (WANG; KESTENBAUM, 2018) mascarando o real valor da filtração glomerular e, conseqüentemente, da função renal.

Para contornar o problema da necessidade de coletas urinárias cronometradas de longa duração, várias fórmulas foram desenvolvidas com métodos de regressão, no intuito de se estimar a TFG somente a partir do valor da creatinina sérica (SCr) associada a outros parâmetros de fácil obtenção e que tenham relação com a síntese da creatinina produzida de modo endógeno. Nestas fórmulas foram incluídas variáveis como o sexo, a idade, o peso e a estatura, e em certas equações, a raça/cor e a concentração de albumina sérica (MUSSO et al., 2016). No Brasil destacam-se pela frequência de uso uma equação desenvolvida no estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) com quatro variáveis (MDRD-4) e outra desenvolvida no *Chronic Kidney Disease*

Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (VERONESE et al., 2014). Ambas utilizam o mesmo conjunto de variáveis e empregam um fator de correção para indivíduos de raça/cor preta e para mulheres.

A questão da correção por raça/cor vem apresentando progressiva controvérsia inicialmente pela dificuldade de identificar esse grupo de indivíduos, o que é mais difícil no contexto brasileiro onde a maior parte da população se autorreferência como 'parda', produto de grande grau de miscigenação de ascendentes de ascendência europeia, africana e ameríndia (MAIO et al., 2005; CHOR et al., 2019). Além disso, o argumento de que negros teriam uma produção mais elevada de creatinina em relação aos demais grupos (classificados por raça/cor) tem recebido contestações (BARCELLOS et al., 2015). Por outro lado, é notório que as equações foram concebidas e validadas em populações norte americanas e europeias, ao passo que o metabolismo da creatinina pode ser afetado pela alimentação, além de fatores hereditários.

Observando a literatura, não existem estudos nacionais que testem o desempenho das fórmulas para estimar o TFG em comparação com as medidas do CICr obtidas pelo padrão-ouro, ou seja, com coleta urinária de 24h, independente da aplicação ou não de ajustes para a variável raça/cor. E foi dentro deste contexto que foi iniciado este trabalho de doutorado preenchendo uma lacuna no conhecimento atual de extrema relevância para o contexto brasileiro, uma vez que a aplicação das fórmulas elencadas acima tem sido recomendadas e usadas nos diversos níveis de atenção à saúde da população adulta.

Não há, até o presente momento, estudos de validação das fórmulas MDRD-4 e CKD-EPI na população brasileira, utilizando amostras robustas e significativas, e empregando a TFG medida em urina por longo período (24 horas) como parâmetro comparativo. Tampouco existem em literatura, trabalhos que tenham focado em aferir a necessidade de correção matemática de equações para cálculo da TFG (eTFG) por raça/cor em populações muito miscigenadas como a brasileira. Esta correção que altera o resultado da eTFG em cerca de 20%, pode majorar completamente o enquadramento do grau de

funcionamento renal dos pacientes avaliados e modificando, por conseguinte, a conduta terapêutica adotada.

Adicionalmente, apesar de ser o indicador laboratorial mais importante no diagnóstico e acompanhamento da DRC, a TFG é expressa em '**mL/min.1,73m²**' e consiste numa informação de difícil interpretação por parte dos pacientes, principalmente naqueles com baixa escolaridade. Este problema de interpretação pode dificultar a comunicação entre profissionais de saúde e pacientes, criando barreiras para o engajamento destes últimos com o seu autocuidado visando a preservação da função renal.

O documento final de doutorado (tese) tem sua escrita iniciada com a apresentação dos **objetivos** propostos e alcançados durante a execução do projeto. A seguir, é descrita uma **fundamentação teórica** na qual são apresentados os parâmetros gerais do funcionamento renal no que tange à capacidade de depuração e o seu decréscimo com o avanço da idade, bem como a origem, evolução e sintomatologia da DRC. A prevalência e fatores associados à DRC compõem uma explanação à parte, considerando a sua íntima relação com questões sociodemográficas. Marcadores de aferição da função renal, com especial atenção à creatinina, e os principais métodos de medida laboratorial desde parâmetro serão discutidos, trazendo ao cabo da abordagem a necessidade do uso de fórmulas para a estimativa da TFG por meio da SCr.

Adicionalmente, foi abordada a necessidade de ajustes nas constantes das equações por sexo e cor da pele, explicitando a razão fisiológica para a sua aplicação, e questionando preliminarmente o uso de fatores de correção por cor da pele em populações miscigenadas tais como a brasileira. E por fim, foi tratada a importância da clareza e compreensão da informação trazida pelos profissionais de saúde ao paciente em relação à sua saúde e funcionamento renal, e como a expressão da TFG na forma de uma idade renal calculada (IRC) pode ser importante para a melhoria desta comunicação, trazendo um maior engajamento do indivíduo em relação ao autocuidado.

Os dados para redação dos artigos científicos apresentados como anexo a este trabalho foram obtidos em dois projetos independentes. O primeiro, foi um subestudo da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) conduzido na cidade de Vitória que teve como objetivo validar as equações de Tanaka e Kawasaki para estimar o consumo de sal a partir da medida da relação sódio/creatinina obtida em coleta

casual de urina (MILL et al., 2015). O outro banco de dados usados neste estudo foi gerado da onda 1 de exames do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

Na seção de **métodos**, apresentamos de maneira resumida os métodos utilizados nestes dois estudos. Maiores detalhes do ELSA-Brasil podem ser encontrados nos dois estudos metodológicos referentes a este projeto (AQUINO et al, 2012; SCHIMIDT et al.2015).

Na seção de **resultados e discussão**, contemplando os objetivos do presente estudo, são apresentados três artigos. A primeira publicação foi um artigo que comparou e analisou a concordância entre os resultados de TFG obtidos por meio do $ClCr$ medido pela urina de 24h, com as estimativas da TFG calculadas pelas fórmulas MDRD-4 e CKD-EPI, utilizando dados coletados do subestudo da PNS supracitado. Este artigo foi aceito para publicação na revista *Ciência e Saúde Coletiva* (ALMEIDA; MILL, *in press*). Uma limitação deste artigo foi que, por envolver uma amostra relativamente pequena ($N = 272$), havia um número pequeno de indivíduos que se referiram como 'pretos' ($N = 31$) o que dificultava verificar se o ajuste para raça/cor nas fórmulas MDRD-4 e CKD-EPI era ou não apropriado.

Para poder avaliar o uso de fator de correção nas fórmulas, utilizamos os dados da linha de base (onda 1) do ELSA-BRASIL (2008-2010) quando o $ClCr$ foi calculado a partir de uma coleta urinária de 12 horas no período noturno. Neste trabalho, por conta de uma amostra muito robusta, foi possível testar a acurácia das equações na presença e na ausência do ajuste por cor da pele, para verificar se tal ajuste é de fato necessário. O artigo foi submetido à *Revista Brasileira de Epidemiologia* e está em processo de revisão. O terceiro artigo foi submetido à *Revista de Ciências Médicas e Biológicas* e utiliza dados da PNS-2015 e da própria validação da equação CKD-EPI publicada no primeiro artigo, para a proposição e uma nova equação para determinação da idade do rim calculada (IRC). Este parâmetro permitiria confrontar a idade cronológica do indivíduo com a idade biológica de um dos órgãos mais importantes para a manutenção da homeostase, facilitando o diálogo do médico ou outro

profissional de saúde com o paciente, uma vez que o significado da TFG para um leigo não é trivial. Finalmente, foram registradas as considerações finais com as perguntas que ainda precisam ser respondidas e com a perspectiva de cálculo da IRC com os resultados apurados no estudo de validação da CKD-EPI com dados da linha de base do ELSA-BRASIL.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Validar as equações MDRD-4 e CKD-EPI para a estimativa da TFG em adultos brasileiros.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a concordância entre a estimativa de TFG provida por MDRD-4 e CKD-EPI com a medição da TFG pelo *clearance* de creatinina obtido na coleta urinária de 24h.
- Verificar a acurácia das equações MDRD-4 e CKD-EPI com e sem ajuste por cor da pele quando confrontado com o CICr medido na urina coletada em 24 h e 12 h.
- Utilizar os dados de validação das fórmulas como subsídio para o desenvolvimento de novas equações para cálculo da idade renal.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 FISIOPATOLOGIA DAS SENESCÊNCIA RENAL

O envelhecimento promove uma série de transformações anatômicas e funcionais no organismo, em um processo que tem sido relatado como 'senescência'. A velocidade de ocorrência de senescência, entretanto, pode seguir curso distinto em diversos órgãos e, quando confrontada com a idade cronológica, pode antecipar a ocorrência de falência de muitos órgãos. Sendo assim, o acompanhamento da senescência de órgãos internos constitui tarefa importante no acompanhamento da saúde dos indivíduos. O decréscimo do controle da homeostase dos órgãos e sistemas pela progressão etária difere daquele promovido por agentes patogênicos. Na senescência, o declínio fisiológico se inicia de maneira lenta e, em seguida, sofre uma aceleração mais perceptível a partir da quinta década de vida (JACOB FILHO W., 2000).

Como nos outros sistemas, os rins também sofrem com o processo de senescência traduzida pela perda de massa nefrônica (DENIC; GLASSOCK; RULE, 2016). O envelhecimento renal é um quadro multifatorial, no qual a diminuição do número de néfrons leva a decréscimo funcional progressivo e irreversível. Diversos fatores contribuem para a senescência renal, desde a hereditariedade até o desdobramento de DCNTs como a hipertensão arterial (HA) e o diabetes *mellitus* (DM), agravados por condições atribuídas ao estilo de vida tais como o tabagismo e o elevado consumo de sal, e também por estresse oxidativo celular intimamente associado à um quadro de inflamação crônica (BOLIGNANO et al., 2014).

A Figura 1 mostra alguns aspectos morfológicos e funcionais inerentes ao envelhecimento renal. Na representação, percebe-se uma perda ponderal e funcional da capacidade renal, evidenciada na queda do peso e tamanho do órgão, com proporcional redução do número de células funcionais. Tais efeitos resultam em alterações da homeostase celular e tecidual, culminando na perda progressiva e irreversível da capacidade renal filtrante percebida pela queda da TFG.

Considerando a principal medida laboratorial da função renal e analisando o avanço da idade a partir dos 18 anos, estima-se que a TFG sofra decréscimo da ordem de 6,3 mL/min por década de vida (RULE et al., 2010).

Não há consenso na literatura acerca do grau de contribuição do processo natural de envelhecimento para a perda da função renal, comparado com impacto das DCNTs que têm maior prevalência na população senil e com fatores ambientais, principalmente àqueles relacionados ao estilo de vida (BOLIGNANO et al., 2014; GLASSOCK.; RULE, 2012; GLASSOCK; WARNOCK; DELANAYE, 2017; KARAM; TUAZON, 2013).

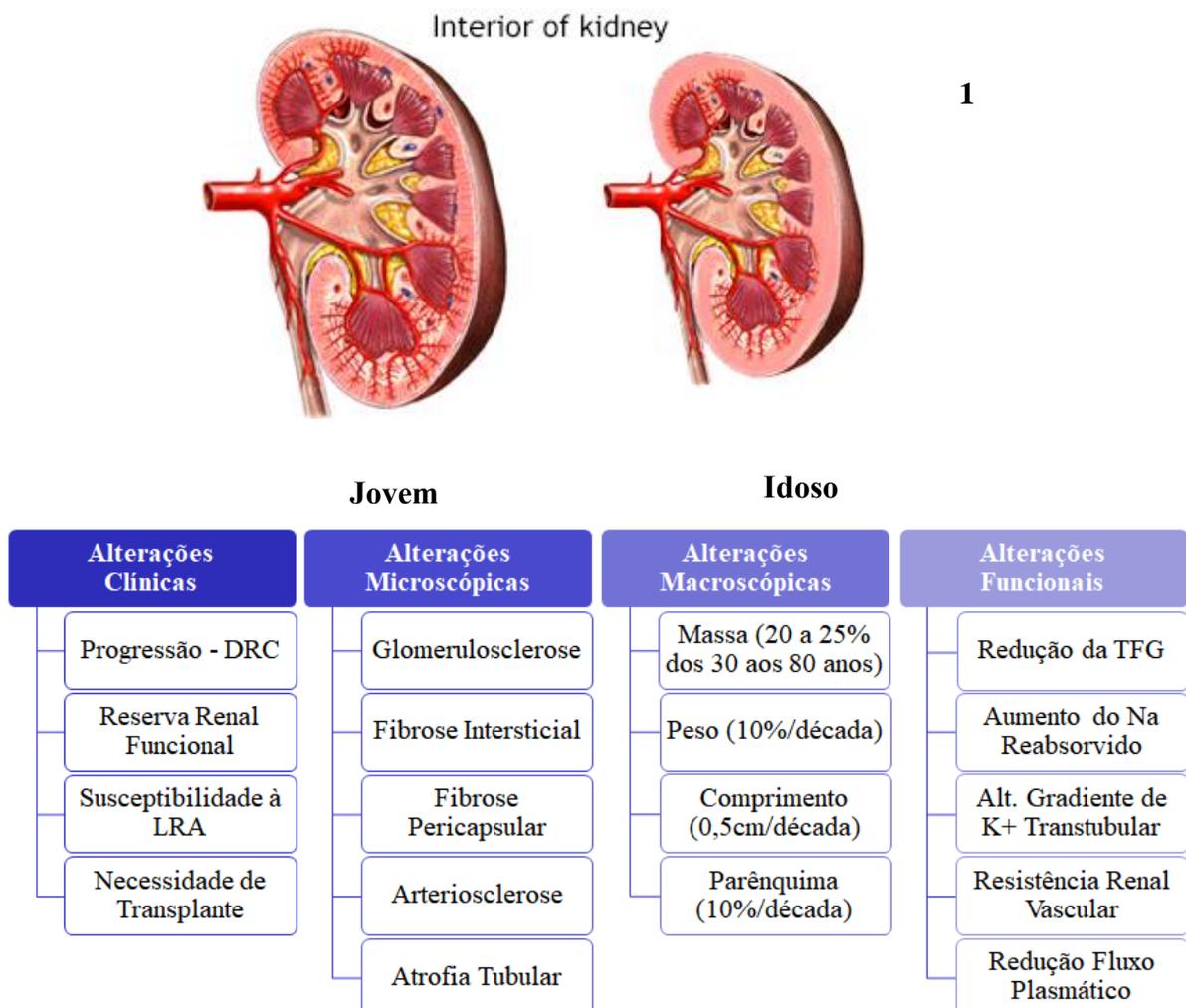


Figura 1– Alterações morfológicas e funcionais no envelhecimento renal

Fonte: ¹ A.D.A.M, 2020; ² O'SULLIVAN; HUGHES; FERENBACH, 2017, traduzido e adaptado pelo autor.

Legenda: LRA- Lesão Renal Aguda

Contudo, é ponto pacífico que a adoção de hábitos mais saudáveis é fundamental para a preservação e manutenção da TFG, e possibilita maior qualidade de vida com a senescência e declínio natural da função renal (HALL et al., 2014; ODERMATT, 2011; ZOCCALI et al., 2017).

3.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA

Atualmente, o termo DRC é usado para indicar presença de um conjunto amplo de doenças heterogêneas que afetam a estrutura e a função dos rins, sendo o seu aparecimento abrupto ou gradativo (BIKBOV et al., 2020). Os sintomas geralmente decorrem de complicações progressivas e irreversíveis da função renal diminuída e que, quando avançam para estágios graves, só podem ser tratados por diálise ou transplante (ABECASSIS et al., 2008).

A perda ou deterioração da massa nefrônica compromete a capacidade depurativa renal de metabólitos e xenobióticos, afeta o controle hidroeletrólítico e aumenta a retenção de sais (sódio e potássio principalmente) e água. Estas alterações originam sintomas que evoluem gradativamente, culminando com o surgimento ou agravamento de quadros de HA, complicações cardiovasculares, anemia, distúrbio mineral e ósseo típico da DRC (DMO-DRC) além de síndrome urêmica (SU) ou uremia (BELLO et al., 2017). A DRC nos estágios mais avançados compromete o uso de boa parte das alternativas medicamentosas aplicáveis ao paciente com outras doenças e, desta forma, reduz a possibilidade de contenção do progresso da falha renal e do agravo de outras comorbidades (CARDONE et al., 2010).

Os estágios iniciais da DRC são comumente assintomáticos e passíveis de contenção, quando o diagnóstico é precoce (KDIGO, 2013). Em 2002, a *National Kidney Foundation* (NFK) publicou a primeira diretriz de manejo, diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com DRC em um compêndio intitulado *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) (NKF, 2002). De acordo com o documento, a DRC consiste na associação do diagnóstico anatomoestrutural do parênquima renal (evidência de lesões e alterações histopatológicas, com ou sem alterações detectáveis em nível sanguíneo ou urinário) com o declínio da TFG a níveis inferiores a $60\text{mL}/\text{min}.1,73\text{m}^2$, persistentes por período igual ou superior a três meses.

Ainda conforme o K/DOQI, pacientes com DRC são qualificados em 5 diferentes estágios, conforme decréscimo da TFG (Quadro 1). Os primeiros 3 estágios são considerados preliminares e, em geral, compreendem pacientes assintomáticos nos quais a percepção do avanço da doença se dá normalmente por diagnóstico laboratorial e, eventualmente, por exames de imagem (EISENBERG, J. M., 2007).

O K/DOQI representou um marco histórico nos estudos em DRC, gerou pesquisas, debates substanciais e estimulou a criação de políticas públicas e novas práticas clínicas e laboratoriais para diagnosticar, estadiar e gerenciar a DRC e promover a melhoria do cuidado daqueles com DRC inicial (WEBSTER et al., 2017).

Quadro 1 – Estágios da doença renal crônica baseados na taxa de filtração glomerular estimada segundo diretrizes K/DOQI 2002

Está gio	Descrição	TFG (mL/min/1,73 m ²)
I	Lesão renal com TFG normal ou aumentada	≥ 90
II	Lesão renal com leve redução da TFG	60-89
III	Moderada redução da TFG	30-59
IV	Acentuada redução da TFG	15-29
V	Falência funcional renal ou TRS	< 15

Fonte: (NKF, 2002).

Nota: TRS – terapia renal substitutiva.

Em 2013, foi publicada uma atualização das diretrizes acerca do diagnóstico e tratamento da DRC pelo grupo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, definindo-a como um termo geral para doenças heterogêneas que afetam a estrutura e a função renal, com implicações na saúde de um indivíduo e apresentação clínica variável, que pode ocorrer de forma abrupta com posterior mitigação ou tornar-se crônica (KDIGO, 2013).

As diretrizes apontam que a DRC pode ser detectada pela TFG inferior à 60 mL/min x1,73 m², pois a taxa diminui com a perda de massa nefrônica funcional. Esta redução pode ser oriunda do avanço da idade ou de lesão

patológica, portanto, a TFG é considerada o melhor marcador quantitativo da função renal (VIDAL-PETIOT; FLAMANT, 2017). Também de acordo com esta atualização, o diagnóstico da DRC deve estar atrelado ao acompanhamento de outros marcadores de declínio da função renal, tais como a microalbuminúria. Adicionalmente, recomenda a mensuração do progresso da doença pela medida da queda da TFG, admitindo como acelerada e preocupante quando ocorre decréscimo igual ou superior a $5\text{mL}/\text{min} \times 1,73\text{m}^2$ por ano.

3.2.1 Doença Renal Crônica no Brasil e no Mundo

Em um estudo realizado em 2017, a prevalência de DRC na população mundial foi estimada em 9,1% (IC95% 8,5 – 9,8). Considerando a subdivisão deste dado inicial tem se que, nos estágios 1 e 2, a prevalência estimada foi de 5,0% (IC95% 4,5 – 5,5), ao passo que 3,9% dos casos (IC95% 3,5 – 4,3) se encontravam no estágio 3, 0,16% dos casos (IC95% 0,13 – 0,19) foram categorizados no estágio 4, e finalmente, estimou-se a prevalência de 0,07% (IC95% 0,06 – 0,08) para casos de DRC no estágio 5. Como prevalência global, ainda se estima que 0,041% (IC95% 0,037 – 0,044) da população mundial estava em tratamento por diálise, enquanto que outros 0,011% (IC95% 0,010 – 0,012) foram submetidos ou tinham indicação para transplante renal (BIKBOV et al., 2020). Em números absolutos, portanto, havia em 2017 cerca de 697,5 milhões de casos ativos de DRC.

Em termos de distribuição geográfica, quase um terço dos pacientes com DRC estavam concentrados na China [132,3 milhões de casos (IC 95% 121,8 – 143,7)] e na Índia [115,1 milhões (IC95% 106,8 – 124,1) de casos]. No mesmo levantamento, é sugerido que Bangladesh, Brasil, Indonésia, Japão, México, Nigéria, Paquistão, Rússia, EUA e Vietnã contabilizaram mais de 10 milhões de novos casos ativos de DRC em 2017 (BIKBOV et al., 2020) .

A carência de estudos robustos e representativos em território nacional para a avaliação da prevalência de DRC nos seus diferentes estágios, faz com que existam informações imprecisas acerca do avanço da doença no Brasil. Uma revisão sistemática publicada em 2017 estimou que 3 a 6 milhões de adultos brasileiros estariam acometidos por DRC (MARINHO et al., 2017), contudo, o texto publicado já sinaliza que a maioria dos estudos selecionados apresentava

amostragem por conveniência, questionários de autorreferência e resultavam em dados absolutamente heterogêneos e que impossibilitaram uma metanálise.

Uma estudo relevante sobre DRC no Brasil, no qual foram coletados resultados laboratoriais (dosagem de creatinina sérica e estimativa da TFG por fórmula), foi realizado com base nos dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) no período de 2014-2015. Neste levantamento, a prevalência estimada de DRC (indivíduos com a TFG < 60 mL/min/1,73 m² indicando DRC estágio 3 ou superior) numa amostra de 7.457 adultos (idade ≥18 anos) foi de 6,9% (IC95% 6,0 – 7,4). Categorizando o resultado, a prevalência de casos de DRC em estágio 3 (30 ≤ TFG < 60 mL/min/1,73 m²) foi de 6,7% (IC95% 6,0 – 7,4), enquanto que a prevalência de casos em estágio 4 (15 ≤ TFG < 29 mL/min/1,73 m²) foi de 0,1% (IC95% 0,0 – 0,2) e por fim, a prevalência de casos em estágio 5 (TFG <15 mL/min/1,73 m²) foi de 0,2% (IC95% 0,1 – 0,4) (MALTA et al., 2019). Anteriormente à PNS só haviam dados obtidos por autorreferência, fato este que acarretou em subnotificação da doença.

A despeito da imprecisão dos levantamentos supracitados, é importante ressaltar que em julho de 2018, o número total estimado de pacientes em diálise foi de 133.464, dos quais 92,3% estavam em hemodiálise e 7,7% em diálise peritoneal, e ainda, 29.545 pacientes (22,1%) se encontravam em fila de espera para transplante renal (NEVES et al., 2020). Já em 2022, um levantamento atualizado identificou 148.363 indivíduos em hemodiálise dos quais 94,2% estavam em hemodiálise e 5,8% em diálise peritoneal (NERBASS et al. 2022) Quanto as prevalências anuais de DRC no intervalo de uma década (2009-2018), foi estimada uma média de aumento anual de 23,5 pmp (pacientes por milhão da população) em estágios mais graves da doença e com uma taxa anual de mortalidade bruta de 19,5% do total citado acima (NEVES et al., 2020). Entre 2013 e 2017, calcula-se que os transplantes renais no Brasil geraram um impacto financeiro superior a R\$ 588,3 milhões de reais para o SUS (JÚNIOR et al., 2019).

A defasagem observada nos dados citados, em confronto com a realidade, parece ser fruto das grandes divergências entre os critérios de

identificação da DRC, fazendo que os dados de prevalência da doença em diversas faixas etárias variem muito, principalmente nos estágios 1 e 2. As divergências entre os estudos são observadas tanto nos critérios de amostragem e metodologia de aferição da função renal (CICr e autorreferência), quanto no próprio reconhecimento conceitual da DRC (BARRETO et al., 2016; DE LIMA et al., 2012; DUTRA et al., 2014; LESSA, 2004; PASSOS; BARRETO; LIMA-COSTA, 2003; PEREIRA, et al., 2016; PINHO; SILVA; PIERIN, 2015; SCHAEFER et al., 2015).

Considerando os mais idosos e a importância do envelhecimento no declínio da função renal, a literatura sugere uma espécie de quantificação superestimada de casos de DRC (BOWLING; MUNTNER, 2012; HOERGER et al., 2015; KÖNIG et al., 2017). Outros estudos propõem uma nova gradação de estágios de DRC, corrigindo o parâmetro de TFG em função da idade avançada, compensando a perda de massa muscular e sem desprezar a perda de massa nefrônica .

Contudo, a TFG é considerada como o principal marcador laboratorial do *status* da função renal e a maneira mais acessível de identificar o seu declínio. Desta maneira, estudos de prevalência que se valem da TFG como parâmetro para levantamento da prevalência de DRC são reconhecidamente mais robustos do que aqueles baseados em autorreferência, e o aprimoramento dos métodos para a estimativa da TFG de maneira rápida e com baixo custo são fundamentais para a geração de dados epidemiológicos mais fidedignos acerca da doença (VIDAL-PETIOT; FLAMANT, 2017).

3.2.2 Avaliação da Função Renal

Os estágios iniciais das doenças renais são normalmente assintomáticos, e costumam ser identificados por exames laboratoriais de rotina. Sumário de urina (que evidencia a presença de proteínas ou hematúria), dosagem de creatinina e ureia no soro, além de albuminúria e proteinúria de 24 horas em casos suspeitos de lesão renal, são os métodos comumente aplicados na Atenção Primária para a avaliação e identificação de disfunção renal (BRASIL, 2014). Achados laboratoriais podem então suscitar o recurso ao

diagnóstico por imagem e exames laboratoriais complementares com vistas à complementar e elucidar possíveis quadros de falha renal (KDIGO, 2013).

Está pacificado em literatura que a escalada da prevalência da DRC, em seus diversos estágios, sinaliza a importância do diagnóstico precoce, realizado em unidades de Atenção Primária à Saúde (preferencialmente). O diagnóstico positivo de DRC implica na adoção de medidas que possam preservar o funcionamento dos rins, de maneira a se contrapor ao progresso da doença para estágios mais graves e ao processo natural de senescência (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011; BLACK et al., 2010; BRAVO-ZÚÑIGA et al., 2019).

Observa-se também a necessidade de identificação coerente dos diferentes tipos e estágios de doença renal, de modo a evitar a sobrecarga de equipamentos de saúde de maior complexidade, em virtude de encaminhamento desnecessário de pacientes (NESS; KOOPMAN; ROBERTS, 2007). A identificação precoce e coerente da DRC reduz a morbimortalidade e a complexidade da evolução dos pacientes, reduzindo também os custos com o tratamento (LEVIN; STEVENS, 2011; SMART; TITUS, 2011).

3.3 TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR NO DIAGNÓSTICO DA DRC

A TFG, também referenciada como taxa de depuração renal, consiste na medida da capacidade da massa nefrônica em eliminar uma substância do sangue por completo, relacionando o volume de sangue depurado com uma unidade de tempo. Na prática clínica comum, convencionou-se expressar a TGF em mililitros por minuto (mL/min) (BRITO; OLIVEIRA ; SILVA, 2016). Não é possível medir a TFG diretamente, e portanto, seus métodos de aferição se baseiam na quantificação do *clearance* de substâncias cuja concentração plasmática e urinária seja mensurável por métodos convencionais (LEVEY; INKER, 2016).

Como a massa nefrônica (número e tamanho dos glomérulos) e conseqüentemente a TFG variam conforme a superfície corpórea, para que haja um modelo de comparação unificado da depuração renal entre indivíduos, os

valores de referência para avaliar a função renal são padronizados para um indivíduo com 1,73m² de superfície corpórea (SI et al., 2018). Desta maneira, para que seja feita a comparação do *status* da função renal de um paciente com os valores de referência é necessário o cálculo da sua superfície corporal (SC), o que pode ser feito por uma equação desenvolvida há mais um século por Dubois & Dubois (DU BOIS; DU BOIS, 1916) que é expressa por:

$$SC(m^2) = 0,007184 \times (\text{Altura em cm})^{0,725} \times (\text{Peso em kg})^{0,425} \quad (1)$$

Onde SC corresponde à superfície corpórea.

O valor de área corpórea obtido pela fórmula serve para comparar, de maneira proporcional, a TFG estimada ou calculada com base em dados laboratoriais, com os parâmetros normais e/ou indicativos dos estágios da DRC, que foram definidos para uma área corpórea de 1,73m². Outra utilidade deste método é que permite a comparabilidade entre diversos estudos e populações.

Conceitualmente e num modelo ideal (SMITH , 1951), a TFG deve ser aferida por meio do *clearance* de uma substância que:

- Seja fisiologicamente inerte, sem exercer ou sofrer efeito no organismo;
- Não seja sintetizada ou destruída pelos túbulos renais;
- Não seja reabsorvida ou secretada pelos túbulos renais e;
- Seja Completamente filtrável pelos glomérulos.

Muitas substâncias exógenas e endógenas têm sido cogitadas como possíveis marcadores, e para cada uma delas, existe características que favorecem e/ou desfavorecem o seu uso clínico (FERGUSON; WAIKAR, 2012).

3.3.1 Compostos Exógenos Marcadores da Função renal

O uso de compostos xenobióticos para aferição da TFG tem, em geral, maior acurácia em relação ao uso substâncias endógenas. Neste contexto, os testes envolvendo o *clearance* de inulina, e de compostos iodados, como o iotalamato e o iohexol, são considerados padrão-ouro como marcadores na mensuração da filtração glomerular (SMITH , 1951).

3.3.1.1 Inulina

A inulina é um polímero da frutose, de baixa massa molecular (5.200 daltons), e que cumpre todos os requisitos para um marcador ideal da TFG, contudo, é um composto de difícil obtenção e alto custo, além de demandar uma administração endovenosa e acompanhamento laboratorial constante e dispendioso (LEVEY; INKER, 2016).

Adicionalmente, a inulina ainda pode induzir reações de hipersensibilidade em pacientes susceptíveis. Contudo, o *clearance* de inulina é considerado o marcador de maior acurácia para a determinação da TFG, mas é usado apenas para fins de pesquisa (KIRSZTAJN, 2007).

3.3.1.2 Compostos iodados não radioativos

O Iotalamato (peso molecular de 614 daltons) e o ioexol (peso molecular de 821 daltons) são contrastes radiológicos não radioativos de baixo peso molecular (LEVEY; INKER, 2016). A aplicação destes contrastes pode ser realizada *in bolus* intravenoso, e a taxa de depuração é calculada por meio de amostras de sangue, coletadas dentro de um espaço determinado de tempo (DELANAYE et al., 2016; VIDAL-PETIOT; FLAMANT, 2017). Determina-se posteriormente a queda da concentração do marcador no soro, por meio de cromatografia líquida de alta performance (HPLC), que demonstra altíssima precisão e custo bastante elevado (FARTHING et al., 2005).

Ambos os compostos iodados são livremente filtrados, contudo, o Iotalamato sofre pequena secreção tubular, fato que não ocorre com o ioexol (FILLER; YASIN; MEDEIROS, 2014). O *clearance* dos dois compostos iodados, calculado a partir da queda da concentração no plasma, oferece boa precisão e é comparável à da inulina (GASPARI; PERICO; REMUZZI, 1998). Por outro lado, ambos podem induzir reações alérgicas (KIRSZTAJN, 2007).

Em última análise, a ampla utilização destes métodos esbarra no seu caráter invasivo, na baixa praticidade e no seu elevado custo e portanto, não são usuais na prática clínica, a despeito da sua acurácia (TETT et al., 2003).

3.3.1.3 Compostos radioativos

Marcadores exógenos radioativos como o ácido etilenodiaminotetraacético marcado com ^{51}Cr ($^{51}\text{-EDTA}$) e o ácido dietilenotriaminopentaacético marcado com tecnécio $^{99\text{m}}$ ($\text{TC}^{99\text{m}}\text{-DTPA}$) demonstram uma farmacocinética relativamente segura, e consistem nos isótopos radioativos mais empregados na medida da TFG (PERRONE et al., 1990).

O uso do $\text{Cr}^{51}\text{-EDTA}$ como marcador demonstra uma relevante correlação com o padrão-ouro inulina, e garante grande acurácia e reprodutibilidade (RD; NE; AS, 1992) na aferição da TFG.

Por conta do alto custo e da execução complexa, a aplicabilidade destes métodos é restrita, e normalmente se direciona ao uso em modelos experimentais (CHAVES et al., 2010; CHUAH et al., 2018; MA et al., 2019).

3.3.2 Compostos endógenos marcadores da função renal

Apesar da existência de compostos exógenos compondo métodos muito precisos de aferição da TFG, o uso de marcadores endógenos para a mesma finalidade se traduz em uma maior praticidade e segurança, dado ao caráter muito menos invasivo da mera quantificação de compostos naturalmente sintetizados e excretados (MUSSO et al., 2016).

3.3.2.1 Cistatina C

A Cistatina C é uma proteína catiônica glicosilada de síntese endógena (SHIMIZU-TOKIWA et al., 2002), que tem papel antagonista poderoso de proteases cisteínicas. Estas últimas compõem uma superfamília de enzimas que catalisam uma série de processos de lise proteica no sistema imune (proliferação e apoptose). Estas proteases também atuam na resposta inflamatória e

participam ativamente da regulação da PA, do sistema digestório e de diversos outros circuitos metabólicos, em todos os órgãos e tecidos (BENNDORF, 2018; DE VRIES; RABELINK, 2013; LERTNAWAPAN et al., 2012).

Exercendo um papel regulador da atividade de diversas enzimas, a cistatina C, sintetizada como uma pré-proteína em todas as células nucleadas (ABRAHAMSON et al., 1991), pode ser empregada como um marcador na aferição da TFG. Apresenta baixo peso molecular (13359 daltons) (FILLER et al., 2005), sendo livremente filtrada nos glomérulos, sem sofrer secreção tubular. Adicionalmente, o composto é catabolizado nos túbulos néfricos, não retornando à circulação sanguínea em sua forma intacta (MARTINEZ.; SIMON, 2003; UCHIDA; GOTOH, 2002). Estes atributos compõem quase todas as características que definem um hipotético marcador ideal da TFG (SMITH, 1951).

Na literatura, a detecção sérica da cistatina C demonstra ser mais precisa do que o processo de dosagem da SCr (FILLER et al., 2005; FINNEY; BATES; PRICE, 1999; RULE., et al., 2006) com possibilidades de emprego em quaisquer faixas etárias, incluindo crianças. Limitações do método são observadas principalmente na baixa acurácia da aferição por cistatina C, da TFG em pacientes idosos e com *clearance* reduzido (BURKHARDT; BOJARSKY; GLADISCH, 2002; FINNEY; BATES; PRICE, 1999).

De modo geral, é pacificado o entendimento que a cistatina C é um marcador endógeno superior aos demais, na medida da TFG (DHARNIDHARKA; KWON; STEVENS, 2002; PORTO et al., 2016). Contudo, o seu emprego é preterido nos sistemas de saúde público e privado devido ao seu alto custo, bem superior ao observado na aferição por meio da SCr (GABRIEL; NISHIDA; KIRSZTAJN, 2011; MACISAAC; PREMARTNE; JERUMS, 2011; ROTHENBACHER et al., 2020).

3.3.2.2 Creatinina

A creatina é um aminoácido comumente sintetizado no fígado, no pâncreas e nos rins, e distribuído para outros órgãos e tecidos via circulação

sistêmica. O destino fisiológico da creatina circulante é a conversão em fosfocreatina (PCr) principalmente no tecido muscular, onde funciona como um importante depósito de energia metabólica, usado na ressíntese de ATP por meio da via creatina-fosfato (Figura 2). O catabolismo da fosfocreatina gera como produto de degradação a creatinina (Cr), em taxa média de 2% do total de creatina circulante, correspondendo em média a 20mg/kg de peso corporal ao dia (WYSS; KADDURAH-DAOUK, 2000).

Em situações de homeostase preservada, a produção e excreção de creatinina é mantida constantes, sem variações aparentes ao longo do dia (SILVA et al., 2010). A creatinina gerada nesta via metabólica não é reabsorvida ou utilizada para quaisquer outras finalidades, sendo inteiramente excretada pelos rins.

A geração de creatinina é função direta da produção endógena de creatina, contudo, uma pequena proporção da creatinina excretada é oriunda da degradação de creatina absorvida na dieta (BALSOM; SÖDERLUND; EKBLÖM, 1994).

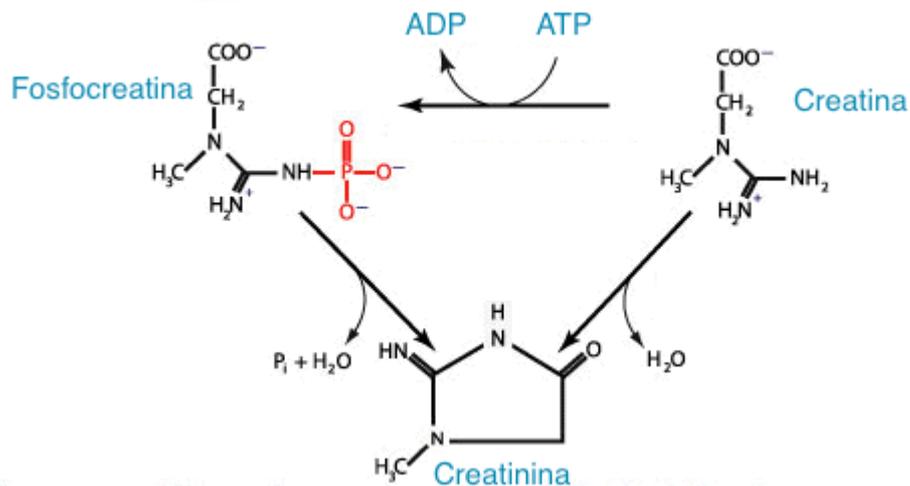


Figura 2 – Esquema da via metabólica creatina-fosfato

Por conta da importância da via creatina-fosfato para o reforço energético da musculatura esquelética em momentos de atividade, creatina e creatinina são mais abundantes em indivíduos dotados de maior massa muscular, aparecendo em concentrações superiores no sexo masculino e em

pessoas mais jovens e com alto índice de massa magra (BAXMANN et al., 2008; LIPPI et al., 2009), consolidando um entendimento de que altos níveis de SCr não são necessariamente indicativos de baixa TFG e do surgimento de DRC (SAMRA; ABCAR, 2012).

A creatinina circula na sua forma livre e não conjugada a proteínas plasmáticas, e é livremente filtrada nos glomérulos que são responsáveis pela maior parte da excreção do metabólito (85% do total em média). Contudo, certa parte da creatinina sofre secreção tubular em taxa variável ao longo do dia e parte da creatinina filtrada pode ser reabsorvida. Em condições normais, a taxa de secreção e reabsorção são muito parecidas e o desbalanceamento surge em indivíduos com volume urinário muito baixo ou à medida em que ocorre perda de massa e função renal (SHAHBAZ; GUPTA, 2021; TRAYNOR et al., 2006).

Esta variabilidade da taxa de secreção de creatinina tubular culmina em uma variação da sua concentração urinária em amostras casuais, sendo um dos fatores (juntamente com exercícios físicos, ingestão pela dieta e nível de hidratação) que fazem com que a análise da creatinina sobre o volume urinário total em intervalo de tempo igual ou superior a 12 horas tenha maior acurácia e confiabilidade na determinação do CICr (CRUZ *et al.*, 2008; SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007).

É importante salientar que, em pacientes com TFG muito reduzida, a taxa de secreção tubular de creatinina se eleva de maneira expressiva (ELLAM, 2011; SUCHY-DICEY et al., 2016), podendo então criar um resultado laboratorial de creatinina urinária que tende a superestimar o real *status* da função renal. De forma mais específica, o “aparente” CICr nestes casos se mantem em níveis normais ou próximos do normal, mascarando uma realidade de comprometimento glomerular.

No sangue, os níveis de creatinina variam de modo inverso e não linear em comparação com a dosagem urinária, com concentrações aumentadas em indivíduos com déficit na função renal (SHAHBAZ; GUPTA, 2021). Em valores normais de referência, a creatinina sérica varia entre 0,7 a 1,3 mg/dL nos homens e entre 0,6 a 1,1 mg/dL nas mulheres (HOSTEN, 1990).

Independendo da homeostase renal, fatores como a redução da massa muscular, pelo progresso da idade ou por desnutrição, podem reduzir a SCr ao passo que a ingestão aumentada de carne, quadros de cetoacidose e o uso de medicamentos como cimetidina, trimetoprim e algumas cefalosporinas podem incrementar a SCr. Tais fatores devem ser considerados para fins de diagnóstico em eventual caso de DRC (NKF, 2020).

Considerando todas as limitações citadas para o método da SCr, a literatura sinaliza que a depuração renal de creatinina, ou simplesmente CICr, funciona como método alternativo, acessível ao Sistema Único de Saúde, para a estimativa da TFG (SALGADO et al., 2010), utilizando dados do fluxo urinário e das concentrações plasmática e urinária de creatinina (HORIO, M., 2006; SHAHBAZ; GUPTA, 2021).

O tempo padrão da coleta urinária é de 24 horas (h), para mitigar o impacto das flutuações da SCr ao longo do dia (CÔTÉ et al., 2008; KIRSZTAJN, 2007; SOLORZANO et al., 2012). Entretanto, por diversas razões, a coleta urinária de 24 h determina consideráveis inconveniências para o paciente. Além disso, o método propicia falha na obtenção de uma amostra válida, em virtude das perdas de urina que são muito comuns neste tipo de coleta, e que representam o principal fator de erro na medida do *clearance* de creatinina em 24 h (CICr₂₄) (JEDRUSIK. SYMONIDES, GACIONG Z., 2019).

Adicionalmente, a secreção tubular de parte da SCr quando não compensada pela sua reabsorção, pode incrementar em aproximadamente 10% o valor medido pela coleta urinária (WANG; KESTENBAUM, 2018), ao passo que variações na ingestão diária de água, a prática de atividades físicas e o consumo de alimentos e/ou suplementos ricos em creatina também produzem elevação do CICr (SHAHBAZ; GUPTA, 2021) mascarando o resultado da TFG.

Dada a dificuldade de obtenção de amostras válidas de urina em 24 horas na prática clínica comum e na pesquisa, têm sido demonstrado que coletas urinárias de 12 horas, notadamente quando coletadas no período noturno, quando a maior parte das pessoas se encontram em suas residências, são alternativas adequadas e mais facilmente aplicáveis para a estimativa do CICr₂₄ (DE VICO RIBEIRO et al., 2019; MOLINA et al., 2018).

3.3.3 Estimativa da Taxa de Filtração Glomerular

Observados todos os aspectos relacionados à medição da TFG via quantificação de marcadores de filtração, observa-se que os métodos de maior simplicidade e baixo custo e, sendo assim, viáveis para os serviços de saúde consistem no emprego de equações preditivas da TFG (CHEN et al., 2014; NKF, 2020). Estas fórmulas utilizam dosagens de amostras casuais de sangue ou urina, combinando-as matematicamente com outros parâmetros que influenciam o funcionamento renal tais como idade, sexo, peso, altura e, segundo alguns estudos, a cor da pele (BOSTOM; KRONENBERG; RITZ, 2002; MUSSO, C. G. et al., 2016).

No Brasil, o método mais empregado na detecção de eventuais desequilíbrios da homeostase renal com decréscimo na filtração glomerular, consiste na análise laboratorial da SCr em amostra casual, e posterior estimativa da TFG por meio de equações (BRASIL, 2014; DUTRA et al., 2014; MALTA et al., 2019; PORTO, et al, 2014).

Tais equações são produzidas a partir da compilação, tratamento e regressão linear ou não linear de dados experimentais de amostras robustas e representativas de um universo populacional, empregando o *clearance* de um metabólito ou xenobiótico com outras variáveis laboratoriais e antropométricas (BJÖRK et al., 2019; FLORKOWSKI; CHEW-HARRIS, 2011). Com a fórmula obtida, busca-se um modelo matemático que mimetize a relação entre a concentração do composto escolhido e a TFG, e por conseguinte, um vislumbre do *status* da função renal (BOSTOM; KRONENBERG; RITZ, 2002; KIM et al., 2015; LI et al., 2019).

Tabela 1– Equações para cálculo da TFG

Ano	Autor	eTFG (min/mL/1,73m ²)
1971	Jelliffe	TFG = 98 – [0.8 × (idade – 20)/SCr × (peso/1.73) × [0.9 para mulheres]
1974	Kampmann	TFG = Ucr (mg/kg/min) × peso (kg) × 100/SCr (mg/100 ml)
1976	Rowe	TFG = 133 – 0.64 × idade
1976	Cockcroft	GFR = (140 – idade) × peso (×0.85 para mulheres)/(SCr × 72)
1987	Keller	TFG = 130 – idade
1993	Walser	TFG = 7.57 × (SCr mmol/L) ⁻¹ – 0.103 × idade + 0.096 × peso ^{-6.66}
1995	Nankivell	TFG = 6.7/SCr (mmol/L) + 0.25 × peso – 0.5 × Sur – 0.01 × altura ² + 35 (25 para mulheres)
1997	Baracskay	TFG = ½ [100/SCr] + 88 – idade
1999	MDRD	TFG = 170 × [SCr] ^{-0.999} × [idade] ^{-0.175} × [0.762 para mulheres] × [1180 para negros] × [BUN] ^{-0.170} × [SA] ^{+0.318}
2007	MDRD-6	TFG = 170 × (creatinina/88.4) ^{-0.999} × (idade) ^{-0.176} × (Sur × 2.8) ^{-0.170} × (SA/10) ^{0.318} × (0.762 para mulheres) × (1,180 para negros)
2007	Lund-Malmö	X – 0.00705 × idade + 0.0110 × LBM X = 4.93 – 0.0108 × SCr (Se SCr < 150 µmol/L) X = 7.78 – 0.0005 × SCr – 0.902 × SCr (se SCr ≥ 150 µmol/L)
2009	CKD-EPI	TFG = 141 × min(Scr/k, 1) ^α × max(Scr/k, 1) ^{-1.209} × 0.993 ^{idade} × 1.018 [mulheres], onde k = 0.7 para mulheres e 0,9 para homens, α = 0.329 para mulheres e -0.411 para homens
2010	DAF	TFG = 80/SCr. (70 para mulheres)
2011	Gregori-Macias	TFG = 480.7902/SCr ^{0.513288} × 1.008072 ^{idade} × peso ^{0.298963}
2012	BIS1	TFG = 3736 × creatinin ^{-0.87} × idade ^{-0.95} × 0.82 (mulheres)

Fonte: Adaptado de (MUSSO, C. G. et al., 2016)

Notas: SA- albumina sérica; LBM – massa corporal magra; Sur – ureia sérica; BUN – nitrogênio ureico sanguíneo

Considerando as equações baseadas na farmacocinética da creatinina, CICr e SCr raramente coexistem na mesma equação (Tabela 2), sendo esta última a base das fórmulas mais recentes. Sem evidenciar caráter normativo, observa-se que alguns autores fazem distinção entre os valores de TFG obtidos por estes métodos, denominando “estimado” o resultado da determinação por

meio do CICr e como “preditivo” o resultado alcançado por meio da SCr (LIN et al., 2003; SOARES et al., 2009).

O uso de equações preditivas da TFG é contestado, com certa propriedade, por conta da inexatidão dos resultados, com alguma tendência à superestimação da função renal especialmente em pacientes com comprometimento nefrológico (PORRINI et al., 2019). Todavia, observa-se a maior viabilidade e baixo custo da estimativa da TFG por amostra de sangue casual, também a possibilidade de aprimoramento e evolução contínua dos modelos matemáticos (LEVEY, et al., 2019), e considera-se ainda as evidentes limitações da quantificação do *clearance* de metabólitos em amostras de urina de 24 horas (JI et al., 2012; MILL et al., 2015; ERRONE, 2019). Estes aspectos reforçam o papel das equações como métodos mais práticos e viáveis aos serviços de saúde, para a obtenção de informações iniciais e de rastreamento populacional sobre o funcionamento renal.

Será feita a seguir uma exposição acerca do desenvolvimento, pontos fortes e limitações da primeira equação desenvolvida e mundialmente aceita à época, e de duas outras citadas com relevância na literatura e na prática clínica atual, para a estimativa da TFG por meio da dosagem de SCr.

3.3.3.1 Equação Cockcroft-Gault

A equação de Cockcroft-Gault foi publicada originariamente em 1973, e consistiu na primeira ferramenta mundialmente aceita para estimativa da TFG (eTFG) à partir da SCr (COCKCROFT; GAULT, 1976), tendo sido amplamente utilizada por mais duas décadas .

O modelo matemático foi desenvolvido pela análise da SCr de 249 homens, de raça/cor branca, confinados em ambiente hospitalar, com idade entre 18 e 92 anos. Dentro da amostra, 45% dos participantes tinham idade igual ou superior a 60 anos, e com decréscimo esperado de SCr. Um fator de correção

reduzidor de 15% foi aplicado ao modelo para considerar a menor massa muscular em mulheres.

$$[(140-\text{idade}) \times \text{peso} / (72 \times \text{SCr}) \times 0,85 (\text{mulher})] \quad (2)$$

O resultado obtido é expresso em mL/min. Analisando a equação, observa-se que esta considera o avanço da idade como um redutor progressivo do *clearance* de creatinina, certamente aplicando a redução de massa muscular inerente ao processo de envelhecimento.

O peso corpóreo na equação é tratado de maneira matematicamente linear, contudo, é sabido que isto só geraria resultados fidedignos se a sua elevação se devesse apenas ao acréscimo de massa muscular e, desta forma, é perceptível que esta fórmula apresenta baixa acurácia em indivíduos obesos, o que já tem sido evidenciado em literatura (LEMOINE et al., 2014; PAI, 2010; WALLER et al., 1991). No paciente obeso, a elevada carga de tecido adiposo, associado à redução de massa magra, proporciona uma menor SCr, em comparação com indivíduos não obesos e de mesmo peso corpóreo. Esta discrepância não é considerada pela equação de Cockcroft-Gault, que tende a superestimar o *clearance* neste grupo de pacientes (PAI, 2010).

Adicionalmente, o peso corpóreo também pode estar impactado em indivíduos com quadro hipervolêmico, devido à sobrecarga hídrica, também gerando a superestimação da TFG (HORIO, M., 2006; MICHELS et al., 2010; ROBERT et al., 2012), e em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), propensos à obesidade, além de acelerada perda de capacidade de filtração glomerular, com aumento da secreção tubular de creatinina (ROSSING et al., 2006).

Outra limitação evidente é que a fórmula não prevê nenhum ajuste para a secreção tubular, e neste caso, a equação promove a subestimação da TFG em indivíduos eutróficos, com alto teor de massa magra (AL-OSALI; AL-

QASSABI; AL-HARTHI, 2014; SUCHY-DICEY et al., 2016; WANG; KESTENBAUM, 2018) e também em idosos visto que a relação entre o avanço da idade e o declínio da função renal não é linear, conforme tratado na equação (MUNIKRISHNAPPA, 2009).

Apesar da importância histórica da equação de Cockcroft-Gault para o diagnóstico da TFG desde a sua publicação, e de ainda ser uma fórmula que figura em alguns protocolos experimentais e em situações específicas, trata-se de uma ferramenta que foi suplantada em acurácia e aplicabilidade por outras equações mais abrangentes e modernas (KDIGO, 2013).

3.3.3.2 Equações do 'Modification of Diet in Renal Disease Study'

Esta equação foi desenvolvida no estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), como um método modernizado em relação à Cockcroft-Gault para a eTFG por meio da SCr.

Em sua primeira versão denominada MDRD-1, a fórmula foi desenvolvida com base em resultados de pacientes (n=1070) com diagnóstico prévio de DRC (LEVEY, A. S. et al., 1999). O desenho do estudo não contemplou indivíduos com função renal preservada e diabéticos, e também excluiu pacientes com outras comorbidades além da DRC e transplantados. Mais ainda, não contemplou ajustes para indivíduos raça/cor negra. Nesta primeira versão, a fórmula requeria dados de SA e de BUN. Esta última variável não parece conceder maior acurácia à fórmula, visto que a ureia é um marcador pouco eficiente para o *status* da função renal, em comparação com a creatinina. Isto ocorre porque a manutenção da ureia sérica sofre grande influência de diversos fatores não glomerulares, tais como a dieta e a atividade enzimática no ciclo da ureia (GOWDA et al., 2010).

Tabela 2– Evolução das Equações MDRD

Ano	Fórmula	eTFG (min/mL/1,73m ²)
1999	MDRD	$170 \times [\text{SCr}]^{-0.999} \times [\text{idade}]^{-0.175}$ $\times [0.762 \text{ para mulheres}] \times$ $[1180 \text{ para pretos}] \times$ $[\text{BUN}]^{-0.170} \times [\text{SA}]^{+0.318}$
2000	MDRD-2	$214 \times [\text{SCr}]^{-0.113} \times [\text{idade}]^{-0.174}$ $\times [0.96 \text{ para mulheres}] \times$ $[0.92 \text{ para pretos}]$
2003	MDRD-3	$186.3 \times [\text{SCr}] - 1154 \times \text{idade}^{-0.203} \times$ $[0742 \text{ para mulheres}] \times$ $[1142 \text{ para pretos}]$
2004	MDRD-4	$186^* [\text{SCr}]^{-1.154}$ $\times \text{idade}^{0.203}$ $\times [1.212 \text{ para pretos}]$ $\times [0.742 \text{ para mulheres}]$
2004	MDRD- IDMS	$175^* [\text{SCr}]^{-1.154} \times \text{idade}^{0.203}$ $\times [1.212 \text{ para pretos}]$ $\times [0.742 \text{ para mulheres}]$
2006	MDRD-6	$170 \times [\text{SCr}]^{-0.999} \times [\text{idade}]^{-0.175}$ $\times [0.762 \text{ para mulheres}] \times$ $[1180 \text{ para pretos}]$ $\times [\text{BUN}]^{-0.170} \times [\text{SA}]^{+0.318}$
2006	MDRD-7	$170 \times [\text{SCr}]^{-0.999} \times [\text{idade}]^{-0.176}$ $\times [0.762 \text{ para mulheres}] \times [$ $1.180 \text{ para pretos}] \times$ $[\text{BUN}]^{-0.170} \times [\text{SA}]^{+0.318}$

Fonte: Adaptado de (MUSSO, C. G. et al., 2016)

No ano seguinte, a equação original foi atualizada com uma amostra de validação que contemplou indivíduos que sofreram transplante renal, além de pacientes de ancestralidade negra que sofriam de nefrosclerose (n=1703) (LEVEY et al, 2000). Até este ponto, a maior limitação da fórmula era a sua inaptidão para aferir a DRC em pacientes saudáveis, nos diabéticos e também nos indivíduos acima de 70 anos (LEWIS et al., 2001). Esta atualização já não contemplava dados de BUN e SA, mas preservava o desenho não linear na sua construção.

Em 2003, como fruto de um estudo de coorte contando com 4893 participantes de idade igual ou superior a 65 anos, membros do mesmo grupo

de trabalho MDRD promoveram mais uma atualização da fórmula, contemplando também pacientes mais longevos. Neste experimento, a nova equação denominada MDRD-3, apresentava maior acurácia em indivíduos que já tinham comprometimento da função renal, e demonstrou um desempenho mais frágil nos participantes com eficiência preservada da massa nefrônica, a despeito do avanço da idade (MANJUNATH et al., 2003). Nesta fórmula, a construção gráfica ganhou aspecto linear, que pode ser interpretado como uma tentativa de reduzir a subestimação que as equações MDRD promovem na TFG de indivíduos saudáveis.

Em 2004, a equação MDRD ganhou uma nova versão, com a prerrogativa de funcionar também em indivíduos saudáveis. O estudo que validou esta nova equação, sinalizada como MDRD-4, contou com indivíduos saudáveis (n=520) e acometidos por DRC (n=380) (RULE et al., 2004), e utilizou dados de SCr obtidos por método espectrofotométrico (mais popular e adotado em quase todo o Brasil), sendo expressa por:

$$\mathbf{TFG}_{\text{MDRD}} = 186 * \text{SCr}]^{-1.154} \times \text{idade}^{0.203} \times [1.212 \text{ em pretos}] \times [0.742 \text{ em mulheres}] \quad (3)$$

Uma outra equação denominada MDRD-4 IDMS, surgiu a partir da reexpressão da MDRD-4, mas padronizando o valor de SCr utilizado nos cálculos em função do método da espectrometria de massa de diluição isotópica (IDMS) (LEVEY, et al., 2006; LEVEY, et al., 2007).

A equação com 4 variáveis apresentou acurácia satisfatória em relação ao padrão-ouro usado como referência (*clearance* de iotalamato), mantendo o seu desenho não linear, que reduz a subestimação da TFG em indivíduos saudáveis (que estão em maior número no estudo), e tem sido empregada em diversos trabalhos (PÉREZ CABEZA et al., 2018; RENAL et al., 2013; SALVADOR-GONZÁLEZ et al., 2013) e na prática clínica (“SBN - Calculadoras Nefrológicas”, [s.d.]).

Outras duas equações denominadas MDRD-6 (que utiliza dados de creatinina urinária) e MDRD-7 (que emprega dados de albumina sérica) também demonstram elevada confiabilidade (LEVEY, et al., 2006) mas não são

comumente empregadas devido ao maior número de exames laboratoriais requeridos.

Em linhas gerais, é ponto pacífico que todas as versões das fórmulas MDRD, subestimam a TFG em indivíduos sem comprometimento nefrônico, e tendem a superestimar em menor proporção a TFG em pacientes com DRC (CHEN et al., 2014). Com os ajustes por raça/cor, as equações superestimam a prevalência de DRC em pacientes com pele negra, e subestimam a detecção da doença nos demais grupos étnicos. Devido à maior praticidade e menor custo em dosagens laboratoriais, a NKF recomenda o uso da MDRD-4 na prática clínica, como parâmetro para avaliação da TFG (NKF, 2020).

3.3.3.3 Equação do Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

A fórmula CKD-EPI foi criada como evolução das equações MDRD (LEVEY, et al., 2009), em busca de uma alternativa mais confiável para o cálculo da eTFG à partir da S_{Cr} e é expressa por:

$$\text{TFG} = {}^c w \times \min(\text{SCr}/k, 1)^{b\alpha} \times \max(\text{SCr}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{idade}} \times 1.018 [\text{mulheres}] \quad (4)$$

(^ak = 0.7 para mulheres e 0,9 para homens; ^bα = 0.329 para mulheres e -0.411 para homens; ^cw = 141 para brancos e 163 para pretos)

O desenvolvimento da equação englobou uma série de 10 trabalhos diferentes (total n=8254), com participantes em faixa de idade superior a 18 anos e inferior a 70 anos. Dezesseis outros estudos com a mesma equação, em amostras diferentes, foram conduzidos para realizar a validação interna (total n=2750) e externa (total n=3896) (LEVEY, et al., 2009).

A equação CKD-EPI apresenta grande confiabilidade e acurácia na estimativa da TFG em comparação com o padrão-ouro, contudo, seu uso se sujeita a algumas limitações:

- a) Baixa confiabilidade em aplicação com pacientes acima de 70 anos (possivelmente em decorrência do pequeno número de participantes desta faixa etária no desenvolvimento);

b) A equação foi calibrada para dados de SCr obtidos por IDMS, enquanto que o método colorimétrico (*Jaffe*) é o mais utilizado nos serviços de saúde, por conta do seu baixo custo e praticidade (KÜME et al., 2017).

No comparativo com as fórmulas MDRD, CKD-EPI demonstra acurácia semelhante em níveis de TFG $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (FELISBERTO et al., 2015) e demonstra ser superior em situações de TFG $> 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (FLORKOWSKI; CHEW-HARRIS, 2011; MICHELS et al., 2010; MURATA et al., 2011). Isto lhe confere o rótulo da fórmula de maior confiabilidade e aplicabilidade, sendo a principal recomendação de uso na prática clínica (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO), 2013), e a ferramenta de eTFG mais utilizada no Brasil (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

Por conta de sua confiabilidade, a CKD-EPI reduz a chance de detecção de falsos quadros de DRC em Estágio 3, cujo diagnóstico conduz a uma linha de cuidado que se torna mais severa. CKD-EPI_Crecys é uma variação da fórmula original, que combina concentrações séricas de creatinina e cistatina C, e foi evidenciada com acurácia superior à CKD-EPI (INKER et al., 2012), e de grande importância na detecção da nefropatia diabética (AKPINAR; ASLAN; FENKÇI, 2021).

CKD-EPI não aumenta a prevalência de DRC em mulheres e nos brancos, contudo tende a subestimar a TFG nos mais idosos, além de sinalizar maior declínio da função renal com o avanço da idade em homens e negros (LEVEY, et al., 2009).

Em território brasileiro, não há estudos publicados de validação da CKD-EPI contra a TFG medida em urina de 24 horas ($\text{mTFG}_{24\text{h}}$), porém, um trabalho realizado em 2012 promoveu a validação da fórmula com o uso de $\text{EDTA}_{\text{Cr51}}$ como padrão-ouro (ZANOCCO et al., 2012) e em outro trabalho de 2014 foi utilizado o *clearance* de iohexol como referência (VERONESE et al., 2014).

3.3.4 Panorama do uso da eTFG no diagnóstico da DRC

De modo geral, o diagnóstico da DRC é multifatorial, associando o exame clínico e o diagnóstico por imagem, com dados laboratoriais de microalbuminúria, Sur e SCr. Contudo, a eTFG obtida por meio da SCr combina um nível satisfatório de medição da função renal, com grande acessibilidade e baixo custo.

Desta forma, ainda que a eTFG não seja um elemento conclusivo para o diagnóstico da DRC, seus dados funcionam como uma excelente ferramenta preditiva e sinalizadora de complicações da homeostase renal, possibilitando o cuidado precoce e a mitigação de possíveis agravos.

3.3.5 Ajuste por raça no cálculo da eTFG

Não obstante o fato de que a MDRD-4 e a CKD-EPI, objetos deste estudo, sejam fórmulas utilizadas de maneira extensiva na prática clínica, deve-se ressaltar que ambas foram criadas, desenvolvidas, testadas e validadas originariamente em populações norte-americanas (LEVEY, et al., 1999; LEVEY, et al., 2009). Como o SCr é fortemente afetado por fatores hereditários, ambientais e habituais (SHAHBAZ; GUPTA, 2021), é necessário que tais fórmulas sejam escrutinadas em populações de diferentes padrões de vida e de etnicidade.

Normalmente, a definição entre brancos e pretos para aspectos médicos e clínicos é realizada na Europa e na América do Norte por meio da ancestralidade (BORRELL et al., 2021). No Brasil, a raça/cor ou 'cor da pele' são comumente autodeclarados, e desta maneira, a conduta com relação ao ajuste da eTFG se concentra na autopercepção do indivíduo (OLIVEIRA, 2004), o que pode não refletir a sua realidade fisiológica.

Equações mais recentes introduziram correção para indivíduos de pele negra, com o argumento de que a produção de creatinina seria mais alta neste grupo, porém, esta correção parece ser irrelevante e até nociva ao diagnóstico do *status* da função renal em populações muito miscigenadas (PEREIRA et al., 2019; PIRES DE SOUSA et al., 2009).

Em relação ao cálculo da eTFG por meio de fórmulas, diversos trabalhos concluem que o fator de correção para pretos nas fórmulas é irrelevante e tende a sobrestimar a TFG (BARCELLOS et al., 2015; BASTOS; KIRSZTAJN, 2011;

ZANOCCO et al., 2012) e sugerem a descontinuação do emprego destes ajustes. Entretanto, não existem estudos robustos indicando qual o erro de estimativa com ou sem o uso deste fator de correção na estimativa da TFG. Ademais, a maior parte da população brasileira se autodenomina 'parda', correspondendo a uma miscigenação em grau variável de ancestralidade genética ameríndia, africana e caucasiana. Não há estudos indicando a aplicabilidade ou não de fator de correção a este grupo de indivíduos.

3.3.6 Idade do Rim: Proposta de um novo modelo de informação da TFG

A TFG, informação laboratorial mais importante no rastreamento da DRC, é um termo de difícil compreensão para o público em geral (MATSUOKA, et al. 2019), principalmente em populações de baixa escolaridade. Com valores expressos em ' $\text{mL/min} \times 1.73\text{m}^2$ ', a menção à TGF sem uma clara compreensão do seu significado pode gerar perda de qualidade de uma informação fundamental ao paciente (TZEGGAI, et al. 2020; GREER, et al. 2011; MATSUOKA, et al. 2019). Assim, a possibilidade de transformar a TFG em um número que expresse a idade renal calculada (IRC), permitindo a sua comparação com a idade cronológica, pode constituir um modo de compreensão simplificado da informação sobre a situação funcional dos rins (STEVENS, et al. 2019). A comparação 'entre idades' permitiria uma identificação mais clara de processos de aceleração de senescência renal e suas consequências.

Adicionalmente, a TFG *per se* é insuficiente para o rastreamento da DRC presente ou potencial, visto que esta depende fundamentalmente da idade (STEVENS, et al. 2019). Esta dependência reside no fato de que, como há um processo natural de envelhecimento renal e que resulta necessariamente em um declínio esperado da TFG, valores mais baixos deste parâmetro (entre **60 e 70 mL/min.1,73m²**), que são sinais de alerta máximo para o agravamento da DRC nos mais jovens, deveriam ser considerados normais e até esperados em pessoas mais idosas. Contudo, o modelo vigente para a classificação da DRC

baseado unicamente no valor de TFG (Quadro 1) não contempla esta particularidade.

O empoderamento do indivíduo em relação aos cuidados com a própria saúde é um valor imprescindível para a prevenção de DCNTs ou para o autogerenciamento do cuidado em face à doença (MCALLISTER et al. 2012). Este empoderamento perpassa pelo domínio e entendimento das informações sobre o estado de saúde que, por sua vez, se baseia na comunicação eficaz entre profissional de saúde e paciente (KROEGER, et al. 2021; GATZOULIS; GROCOTT-MASON, et al. 2022) que pode contribuir para o engajamento individual com todas as propostas terapêuticas. Deste modo, se a aceleração anormal do envelhecimento renal resulta no diagnóstico de estágios iniciais da DRC que não são percebidos como “doença” (STEVENS, et al. 2018) e se o principal indicador laboratorial (TFG) para a comunicação profissional-paciente é um dado pouco conhecido e/ou amigável para este último, então tem-se um lapso de educação/informação que tornam o empoderamento e posterior engajamento em algo potencialmente comprometido.

O emprego de um dado com interpretação simplificada como a IRC para se referir ao estágio da função renal e sua comparação com a idade cronológica pode se tornar grande aliado no processo de comunicação entre profissionais de saúde e pacientes. O indivíduo conseguiria acompanhar facilmente a sua evolução nas repetições periódicas da dosagem de SCr, podendo entender as ‘duas idades’ equiparadas e se há um envelhecimento acelerado dos rins. A apropriação deste conhecimento pelo indivíduo pode reforçar o seu protagonismo, promovendo um reforço do autocuidado para redução da aceleração da senescência renal, por motivar a alteração comportamental e do estilo de vida (BEETHAN, et al. 2022; CRINSON, et al. 2010). Estudos de enfoque comportamental, comparando pessoas que receberam a informação acerca da TFG por CKD-EPI, com e sem o resultado de IRC e KCD poderiam ilustrar de modo específico a influência destas informações sobre a conduta individual.

Uma iniciativa relevante para determinação da IRC foi proposta recentemente, utilizando a TFG calculada por CKD-EPI com dados obtidos em metanálise envolvendo 5482 voluntários saudáveis (CAMPBELL, et al. 2021; POTTEL, et al. 2017), onde foi calculada uma estimativa anual de declínio natural

da TFG a partir dos 40 anos. A análise possibilitou a criação de uma função linear que estima o IRC, expresso em anos, e de outra fórmula de cálculo da senescência renal cronológica (KCD) pela subtração entre IRC e idade (CAMPBELL, et al. 2021). As duas fórmulas foram empregadas em outra amostra composta por voluntários de idade superior a 60 anos com o objetivo de avaliar o potencial preditivo da KCD20 (indivíduos com KCD superior a 20 anos) para risco de morte relacionado à disfunção renal.

4 MÉTODOS

4.1 ASPECTOS GERAIS

Este trabalho foi desenvolvido com dados de dois projetos. O primeiro deles corresponde a um estudo transversal realizado em amostra da população adulta de Vitória (ES) para validar as equações de Tanaka e Kawasaki, com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) obtidos em Vitória-ES, para estimativa do consumo de sal a partir da relação sódio/creatinina na urina casual em comparação à coleta urinária padrão de 24h (MILL, et al. 2015). O segundo foi realizado com os dados da linha de base (2008-2010) do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto no Brasil (ELSA-BRASIL), desenvolvido em seis centros de investigação em 6 diferentes capitais brasileiras, incluindo Vitória. O ELSA visa caracterizar os determinantes proximais e distais das doenças crônicas na população brasileira e foi desenvolvido em servidores públicos (n=15105), ativos ou aposentados, na faixa etária de 35-74 anos vinculados às instituições de ensino e pesquisa responsáveis pela condução do projeto. Detalhes do desenho do estudo e dos principais achados da linha de base foram publicados anteriormente (Aquino et al., 2012; Schmidt et al., 2015).

Em virtude do emprego de informações coletadas em dois projetos com desenho de estudo e amostragem distintos, ambos serão descritos separadamente. O emprego das fórmulas para estimativa da TFG e a proposta de análise estatística será descrita de modo unificado.

4.2 ESTUDO VINCULADO À PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE EM VITÓRIA-ES

4.2.1 Desenho do Estudo, Recrutamento e orientação de participantes

Foram recrutados trezentos e noventa e seis voluntários residentes em Vitória-ES a partir de uma amostra de domicílios escolhidos aleatoriamente em 20 setores censitários da cidade. Para cada domicílio, um voluntário com idade entre 20 e 69 anos foi selecionado respeitando uma proporção de 50% de participantes por sexo e de 20% por década de idade. Doenças agudas,

gravidez, lactação, baixa mobilidade, dificuldade de comunicação foram critérios para não inclusão de indivíduos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES, Protocolo 201.110), e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido durante a visita domiciliar para inclusão dos participantes. Assistentes de pesquisa coletaram dados sociodemográficos no domicílio (sexo, raça/cor autorreferida, renda mensal e escolaridade), prática de atividade física, uso de medicamentos e hábitos de vida (tabagismo) e agendaram o dia da realização de exames clínicos e laboratoriais e das coletas de urina casual e de 24 h.

Os participantes foram orientados a não interromper o uso de medicamentos e manter seus hábitos alimentares habituais no dia dos exames. No dia anterior à coleta, eles deveriam jejuar após as 20h, não consumir álcool e não realizar atividades físicas vigorosas, bem como no dia da coleta. No dia dos exames deveriam esvaziar a bexiga pela manhã, ao acordar, e anotar a hora exata do esvaziamento em formulário próprio, marcando o início da coleta urinária de 24 horas. Nesse dia, os participantes deveriam comparecer em jejum (8-14 h) na Clínica de Investigação Cardiovascular (CIC) para coleta de sangue e realização dos demais exames.

4.2.2 Coleta de Dados, Exames Clínicos e Laboratoriais

Os participantes, na chegada à CIC, tiveram o horário do esvaziamento vesical matinal verificado e receberam frasco estéril para a primeira coleta do período de 24 horas. Deste esvaziamento foi separada uma alíquota de 5-10 mL a qual foi enviada para o Laboratório de Análises Clínicas. Em seguida, foi realizada a coleta de sangue em jejum.

Na sequência, os voluntários foram submetidos à medida da pressão arterial (PA) pelo método oscilométrico, Onrom 765CP, Japão. A PA foi aferida em sala apropriada, com temperatura controlada (22-24°C), ainda durante o jejum. Cada participante permaneceu em repouso por, no mínimo, 5 minutos em posição sentada. Foi escolhido em cada caso, um manguito apropriado à

circunferência do braço. De cada participante foram obtidas três medidas a intervalos de 1 minuto, e a PA casual foi calculada pela média das duas últimas medidas. Foi considerado hipertenso o indivíduo com PA $\geq 140/90$ mmHg ou relato de uso atual de anti-hipertensivo.

Ainda em jejum foram obtidas medidas antropométricas. O peso foi obtido em balança eletrônica calibrada (Toledo, Brasil) com precisão de 0,1 kg e a estatura foi medida em estadiômetro de parede (Seca, Alemanha) com precisão de 0,1 cm. A classificação do peso foi feita em função do índice de massa corporal (IMC) calculado pela relação de Quételet (peso/altura²). Massa magra e gordura corporal também foram aferidos pelo método da bioimpedância tetrapolar (InBody 320, Coreia). Do sangue foram obtidas alíquotas de soro para dosagem da SCr, glicose, colesterol total e frações, triglicerídeos e ácido úrico, dentre outros analitos. Todas as dosagens foram feitas em um único laboratório comercial (Laboratório Tommasi, Vitória) com uso de kits comerciais.

O diabetes foi identificado pela detecção de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou relato de uso corrente de hipoglicemiante oral e/ou insulina. Foi sinalizado caso de dislipidemia caso fosse detectado colesterol ≥ 200 mg/dL, ou se fosse relatado uso atual de estatina (XAVIER et al., 2013).

4.2.3 Coleta de Urina de 24 horas

Os participantes foram orientados e coletar toda a urina produzida em frasco estéril (2 L) o qual deveria ser mantido em geladeira. De primeira coleta realizada em jejum, foi obtida alíquota de 5 mL (urina casual 1). Todos os participantes foram orientados sobre como continuar coletando urina, sempre usando o mesmo procedimento, e como fazer a última coleta no dia seguinte, 24 horas após o esvaziamento vesical da manhã anterior.

Uma segunda amostra de 5 mL foi coletada no período da tarde (urina casual 2), usando o mesmo procedimento da coleta casual anterior. Para isso, os voluntários receberam o material necessário (copo, pipeta Pasteur descartável e tubo Falcon, previamente etiquetados). O treinamento para amostragem, utilizando alíquota de água como exemplo, foi realizado no CIC por um instrutor. O horário da última coleta foi anotado no formulário apropriado, e finalmente, a urina de 24 horas e o tubo contendo a urina casual 2 foram

recolhidos no domicílio de cada voluntário por um auxiliar de pesquisa, após verificação de possíveis perdas.

4.3 ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO

4.3.1 Desenho do Estudo, Recrutamento e orientação de participantes

O ELSA-Brasil, é um estudo multicêntrico em coorte composta por 15.105 servidores de ambos os sexos com idade compreendida entre 35 a 74 anos. O levantamento tem como objetivo principal investigar a incidência e os fatores determinantes para doenças crônicas, em particular, as cardiovasculares e o diabetes na população estudada, e buscando máxima aproximação e extrapolação para a realidade brasileira.

A pesquisa vem sendo conduzida em seis Centros de Investigação, dos quais cinco estão sediados em instituições públicas de ensino superior – Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e Universidade de São Paulo (USP). O sexto centro sediado na Fundação Osvaldo Cruz, no Rio de Janeiro (Fiocruz-RJ), vinculada ao Ministério da Saúde (AQUINO et al., 2012), de onde foram recrutados todos os participantes. Foram considerados elegíveis para a inclusão todos os servidores públicos das instituições supracitadas, ativos ou aposentados, com idade compreendida entre 35 e 74 anos.

A maioria dos participantes (76%) se ofereceu voluntariamente para participar do estudo, após tomarem conhecimento do mesmo através de material de divulgação gráfico e digital. Os demais participantes foram recrutados de maneira ativa. O critério para cálculo do tamanho amostral derivou das estimativas de incidência de DM2 e infarto agudo do miocárdio (IAM) na população brasileira (AQUINO et al., 2012, 2013).

Na definição de subgrupos constitutivos da amostra, foram observadas as seguintes metas (AQUINO et al., 2013):

- Distribuição quantitativa igualitária entre sexos
- Distribuição etária em torno de: 15% dos 35 aos 44 anos, 30% dos 45 aos 54 anos, 40% dos 55 aos 64 anos e 15% dos 65 aos 75 anos
- Distribuição relativa ao grau de escolaridade: 35% possuindo ensino fundamental incompleto, 35% possuindo nível médio, e 30% possuindo nível superior/pós-graduados

Com o alcance total das metas supracitadas em todos os centros de pesquisa, foram recrutados 16.435 servidores. O processo de constituição da coorte foi dividido em duas fases. No decorrer do estudo, foram contabilizadas perdas da ordem de 3,7% na primeira fase (recrutamento, contato inicial, aplicação de critérios de elegibilidade e assinatura do TCLE), e de 4,5% entre a primeira e a segunda fase, totalizando os 15.105 indivíduos incluídos na coorte (AQUINO et al., 2013).

Um dos exames previstos na linha de base do ELSA foi uma coleta urinária de 12 h no período noturno (19 h até 07 h) na véspera dos exames clínicos, permitindo o cálculo do CICr tanto pela medida do fluxo urinário no período de coleta como pela aplicação de fórmulas que exigem apenas medidas no sague, isto é, a SCr. Nesta tese, foram considerados os dados de todos os participantes cuja coleta de urina em 12 horas foi validada. Foram excluídos da análise os voluntários em uso de drogas anti-hipertensivas, dado o seu efeito direto ou indireto sobre o volume urinário e a frequência de micções no período de coleta, que poderia influenciar no resultado do CICr. A amostra final validada contou com 12.813 participantes. (MOLINA et al., 2018).

4.3.2 Coleta de dados, Exames Clínicos e Laboratoriais

Os exames clínicos e aplicação de questionários foram aplicados a todos os participantes no dia da visita aos Centros de Investigação do ELSA-Brasil. As amostras de soro e urina foram armazenadas localmente em freezers a -80°C e após um período de 1 a 2 meses encaminhados para o Laboratório Central do ELSA-Brasil localizado no Hospital Universitário da USP, em São Paulo, onde as dosagens foram feitas com kits comerciais (AQUINO et al., 2013; BENSENOR et al., 2013).

Para coleta de dados, questionários foram desenvolvidos e aplicados com o intuito de avaliar de modo multidimensional, todos os aspectos inerentes à vida e a saúde do entrevistado. No projeto específico desta tese, as informações de interesse são aquelas relacionadas a variáveis sociodemográficas, além do histórico médico e familiar, o uso de medicamentos e os hábitos de vida (CHOR et al., 2013).

As avaliações clínicas realizadas em cada participante, dentre diversos outros exames, incluíram:

- Duas coletas de sangue (jejum e para teste de tolerância oral à glicose)
- Eletrocardiograma
- Variabilidade da frequência cardíaca
- Medidas antropométricas
- Aferição da PA

Os exames desta segunda fase padronizada em todos os centros, em ambiente isolado, com temperatura controlada entre 20 e 24°C. Todas as condutas e procedimentos foram rigorosamente padronizados, de acordo com normas internacionais e fizeram parte de um conjunto de manuais específicos do estudo. Todos os executantes passaram por treinamento, e o desempenho destes foi avaliado periodicamente para a concessão e renovação de certificados de capacitação nos procedimentos e nas rotinas do estudo (BENSENOR et al., 2013).

Acerca das amostras de sangue em jejum, foram dosados conforme protocolos específicos, diversos parâmetros bioquímicos dentre os quais, destacamos como interesse deste trabalho: SCr, hemoglobina glicada (HbA1C), sódio, potássio, ácido úrico, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicérides, creatinina urinária (Ucr) e glicemia (FEDELI et al., 2013).

4.3.3 Cálculos para estimativa da TFG

Como parte do tratamento dos dados obtidos, os resultados de UCr e SCr foram padronizados e expressos na forma da TFG.

A UCr foi utilizada para o cálculo do $CICr_{24h}$, em conjunto com o volume de urina coletado em 12 h, com tempo total de coleta expresso em minutos.

A TFG estimada a partir da SCr, foi calculada utilizando-se as fórmulas CKD-EPI e MDRD-4 para a obtenção dos valores de TFG estimados ($eTFG_{MDRD4}$ e $eTFG_{CKD}$). Os resultados foram padronizados para área corpórea de $1,73m^2$ e expressos na unidade $mL/min/1,73m^2$ pela fórmula de ajuste (1) criada por Dubois&Dubois (DU BOIS; DU BOIS, 1916). Esta operação tem por finalidade gerar uma compatibilidade entre dados de diferentes indivíduos e diferentes estudos, permitindo a livre comparação de resultados.

O cálculo do $CICr_{24h}$ ($mL/min/1,73m^2$) foi feito por meio da equação:

$$CICr_{24h} = \text{Fluxo Urinário (24h ou 12h)} \times (SCr)/UCr \quad (5)$$

O fluxo urinário (em mL/min) foi calculado conforme a equação citada abaixo(6). Para fins de compreensão dos resultados, para o tratamento de dados do estudo de Vitória-ES (validação das equações de Tanaka e Kawasaki) o tempo das coletas validadas variou entre 1380 e 1500 minutos enquanto que o tempo de coleta validado para as amostras do ELSA-Brasil variou entre 600 e 840 minutos.

$$\text{Fluxo Urinário} = \text{Volume urinário Total (mL)} / \text{Tempo de Coleta (min)} \quad (6)$$

4.3.4 Análise estatística

Os dados foram expressos como média, desvio padrão (DP) ou mediana para variáveis contínuas ou como proporções e percentagens nas contagens. Testes de *Kolmogorov-Smirnov* e de *Levene* foram utilizados para avaliar a normalidade e a homogeneidade de variâncias, respectivamente.

Foram realizados procedimentos *bootstrapping* com 1000 reamostragens para um intervalo de confiança (IC) de 95%, com uso do método *Bias Correct Accelerated* (Bca), visando corrigir eventual distribuição não paramétrica dos dados (HAUKOOS; LEWIS, 2005). ANOVA de uma via com ajuste de *Welch* para

o fator raça/cor foi empregada na análise de subgrupos, em face à possível heterogeneidade de variâncias ou grande diferença de tamanho entre subgrupos (FIELD, 2018).

A comparação de duas médias foi realizada por meio do teste t de *Student*, enquanto que as médias de resultados das fórmulas e método referência foram comparadas por meio de ANOVA com medidas repetidas. As associações entre os valores do $CICr_{24h}$ e estimado por $eTFG_{MDRD4}$ e $eTFG_{CKD}$ foram determinadas pelo coeficiente de correlação de Pearson.

A análise de concordância entre o CrCl, e as TFG calculadas por MDRD-4 e CKD-Epi (TFG_{MDRD} e TFG_{CKDEPI}) foi feita pelo diagrama de Bland-Altman (BLAND; ALTMAN, 1986). Nesta análise, métodos de medida da mesma variável são considerados concordantes entre si quando as diferenças entre eles se concentram no intervalo de $\pm 1,96$ desvios-padrão (DP) em relação à média das diferenças. Esta média é o ponto central do intervalo de concordância (ICC), que tem os valores de $\pm 1,96DP$ como limites.

A análise da concordância entre os métodos de estimativa da TFG foi realizada pelo método de Bland-Altman. A porcentagem de erro na estimativa do $CICr$ foi calculada usando a fórmula:

$$\text{Erro(\%)} = 1,96 \times [(SD (CICr_{24h} - eTFG) / \text{Média } CICr_{24h})] \times 100 \quad (7)$$

Toda a análise foi conduzida no software SPSS 20.0 (Chicago, IL, EUA) e a significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

4.3.5 VARIÁVEIS DE ESTUDO

4.3.5.1 Variáveis Dependentes: Testes de Hipóteses

Nos artigos que elucidaram a validação inicial das fórmulas MDRD e CKD-EPI (LEVEY,2004; LEVEY,2009), as variáveis dependentes e fundamentais para a produção deste trabalho foram os dados de $eTFG_{MDRD}$ e

eTFG_{CKDEPI} (expressos em mL/min/1.73m²), calculados com base na relação entre 4 variáveis independentes: SCr, idade, sexo e cor da pele. Estas últimas aparecem tanto na MDRD-4 quanto na CKD-EPI, porém, matematicamente são tratadas de modo distinto e deste modo, as duas fórmulas foram tratadas como variáveis diferentes.

Para o cumprimento do objetivo principal, a hipótese a ser testada é de que as duas equações CKD-EPI e MDRD-4 são preditivas C_{ICr}_{24h} real, tendo acurácia suficiente para funcionar como ferramenta de diagnóstico do *status* da função renal, na população estudada.

Para os objetivos secundários, o trabalho se propõe a testar outras hipóteses:

- As equações para estimativa da TFG concordam com método C_{ICr}_{24h}, mantendo o viés entre TFG estimada e calculada dentro dos limites de concordância;
- O emprego do fator de correção em virtude da cor da pele nas equações MDRD-4 e CKD-EPI, na população estudada, diminui a acurácia das duas equações.
- Após validação das formulas, é possível desenvolver uma nova equação que expresse os dados de TFG no formato que remeta à idade do rim calculada (IRC)
- Para esta última hipótese alternativa, a IRC e a KCD figurarão como variáveis dependentes.

4.3.5.2 Variáveis independentes

4.3.5.2.1 Características sociodemográficas

- Sexo
- Idade
- Raça/cor: preta, parda, branca e amarela/indígena.
- Tempo de Escolaridade: <4 anos, 4 a 8 anos, 9 a 11 anos, ≥ 12 anos
- Tabagismo: atual, no passado e nunca

4.3.5.2.2 Características clínicas e antropométricas

- Altura em metros
- Peso em quilos
- Índice de Massa Corporal (IMC) expresso em kg/m^2
- Pressão Arterial Sistólica (PAS) em mmHg
- Pressão Arterial Diastólica (PAD) em mmHg
- Glicemia em jejum em mg/dL
- Colesterol em mg/dL
- Triglicerídeos (TGC) em mg/dL
- SCr em mg/dL

4.3.6 Aspectos éticos

O projeto ELSA-BRASIL foi aprovado nos Comitês de Ética em Pesquisa de todas as seis instituições participantes do estudo e também pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde (AQUINO et al., 2013).

O projeto conduzido em Vitória-ES como parte da PNS 2012 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFES (MILL et al., 2015).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1- **ARTIGO 1** - VALIDAÇÃO DAS EQUAÇÕES PARA ESTIMATIVA DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR AJUSTÁVEIS POR RAÇA/COR EM ADULTOS DE VITÓRIA/ESPÍRITO SANTO

VALIDAÇÃO DAS EQUAÇÕES PARA ESTIMATIVA DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR AJUSTÁVEIS POR RAÇA/COR EM ADULTOS DE VITÓRIA/ESPÍRITO SANTO

**VALIDATION OF GLOMERULAR FILTRATION ESTIMATION EQUATIONS
ADJUSTABLE BY RACE/COLOUR IN ADULTS FROM VITÓRIA/ESPÍRITO
SANTO**

AUTORES

Wagner Luis da Cruz Almeida ^{a,b} (Primeiro Autor – Correspondente)

wcalmeidapai@gmail.com – ORCID – 0000-0002-1318-5206

José Geraldo Mill ^a (Coautor)

josegmill@gmail.com – ORCID – 0000-0002-0987-368X

^a Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Espírito Santo
Address: Av. Marechal Campos, 1468, 29043-900 – Vitória – Espírito Santo, Brasil, CEP-29043-900

^b Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia *Address: R. Barão do Jeremoabo, n° 147, Ondina – Salvador, Bahia – Brasil, CEP: 40.170-115*

RESUMO

A avaliação da função renal é feita por meio da taxa de filtração glomerular (TFG), que pode ser determinada pelo *clearance* de creatinina (CrCl) e é dependente da coleta urinária de 24 horas (h), o que dificulta o seu uso na atenção primária. As equações que estimam a TFG a partir da creatinina sérica tornam o exame mais acessível, contudo, os seus ajustes por raça/cor têm sido questionados em populações miscigenadas. Para verificar a concordância entre o ClCr e a TFG estimada por fórmulas (*Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD-4] e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* [CKD-EPI]), com ou sem ajuste por raça/cor, foram utilizados dados de subestudo da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) com inclusão de 272 adultos de Vitória/Espírito Santo que fizeram coleta urinária de 24h. Adotou-se análise de variância (ANOVA) e método de Bland-Altman. Houve concordância adequada entre o ClCr e as equações, mas o ajuste por raça/cor diminuiu a acurácia destas últimas. No fator raça/cor, houve semelhança entre grupos para o ClCr ($p=0,21$) sugerindo não haver diferença no metabolismo da creatinina em função da cor da pele. Conclui-se que MDRD-4 e CKD-EPI apresentam desempenho satisfatório na avaliação da função renal, não sendo recomendado o uso de correções para raça/cor.

Palavras-chave: *Taxa de Filtração Glomerular. Testes de Função Renal. Insuficiência Renal Crônica.*

ABSTRACT

*The assessment of renal function is performed using the glomerular filtration rate (GFR) whose measurement by creatinine clearance (ClCr) and is dependent on a 24-hour urine sample, hindering its use in primary healthcare. The equations that estimate GFR from serum creatinine make the test more accessible, however, their adjustments by race/color have been questioned in mixed populations. To test the agreement between CrCl and GFR estimated by formulas (*Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD-4] and*

Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI]), with or without adjusting for race/color, data were used from a sub-study of the National Health Survey (NHS) including 272 adults from Vitória/Espírito Santo who underwent a 24-hour urinary sampling. Analysis of variance (ANOVA) and the Bland-Altman method were adopted. There was adequate agreement between CrCl and equations, but the adjustment by race/color decreases the accuracy of both equations. In the race/color factor, there was similarity between groups for CrCl ($p=0.21$), suggesting that there is no difference in creatinine metabolism induced by skin color. It is concluded that MDRD and CKD-EPI equations perform satisfactorily in the evaluation of renal function, and the use of corrections for race/color is not recommended.

Keywords: *Glomerular Filtration Rate. Kidney Function Tests. Renal Insufficiency, Chronic.*

INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população tem produzido um expressivo aumento na prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), incluindo a doença renal crônica (DRC)¹. No Brasil, a prevalência de DRC em adultos segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013 foi de 6,48%, estimando-se a existência de cerca de 10 milhões de brasileiros nesta condição².

O termo DRC é usado para indicar a presença de um conjunto amplo de doenças heterogêneas que afetam a estrutura e função dos rins, sendo comumente assintomático em seus estágios iniciais³. Desta forma, o diagnóstico precoce exige o rastreamento da doença nos indivíduos susceptíveis, o que deve ser feito no nível primário de atenção à saúde³.

Um dos indicadores quantitativos mais importantes para identificação da DRC é a taxa de filtração glomerular (TFG) que expressa, aproximadamente, a massa de néfrons funcionantes⁴. O número máximo de néfrons de um indivíduo é estabelecido ao final da gestação, tendendo a diminuir progressivamente⁵. A TFG tem um decréscimo progressivo com o avanço da idade, o qual é acelerado em presença de fatores de risco para a DRC como a hipertensão arterial e o *diabetes mellitus*, além das doenças renais propriamente ditas^{5,6}. Segundo as diretrizes atuais, um adulto deve ser diagnosticado com DRC se apresentar TFG inferior a 60 mL/min.1,73 m² por mais de três meses^{3,7}.

O padrão ouro para a medição da TFG é o cálculo da depuração renal de marcadores que são totalmente filtráveis no glomérulo, sem reabsorção nem secreção nos túbulos renais, tais como a inulina e o iotalamato. Estes, entretanto, precisam ser administrados por via endovenosa, sendo inviáveis para emprego na prática clínica⁸. Assim, tem havido uma busca intensa por marcadores endógenos que possam atender a esta finalidade. Até aqui, a creatinina sérica (SCr) tem sido o marcador endógeno mais acessível para uso na atenção primária, onde o rastreamento da DRC deve ser conduzido⁹.

Contudo, a influência do metabolismo hepático e muscular sobre a SCr tornam insuficiente a simples medida deste marcador para estimar o grau de comprometimento renal¹⁰. Então, a depuração renal de creatinina ou o *clearance* creatinina endógena (*ClCr*) funciona como um método acessível na estimativa da TFG¹¹. Entretanto, para o cálculo do *ClCr*, além da determinação das concentrações plasmática e urinária da creatinina, há necessidade de se medir o fluxo urinário, o que exige a medida do volume de urina produzido num intervalo de tempo pré-determinado^{11,12}.

O tempo padrão da coleta urinária é de 24 horas (h) para mitigar o impacto das flutuações dos níveis de SCr ao longo do dia¹¹. Este tempo prolongado de coleta determina considerável inconveniência para os pacientes. Além disso, a medida incorreta do tempo de coleta constitui o principal erro na medida do fluxo urinário¹². A creatinina é totalmente filtrável nos glomérulos, mas sofre pequena secreção tubular¹³, podendo comprometer a aferição da TFG, principalmente em estágios mais avançados da DRC¹⁴.

Para contornar esses problemas, várias fórmulas foram desenvolvidas para se estimar a TFG utilizando apenas a SCr associada a outros dados de fácil obtenção como sexo, idade, peso e estatura¹⁵. Em algumas equações, também foram incluídas a raça/cor e a concentração plasmática de albumina¹⁵.

Neste contexto, duas equações têm sido mais frequentemente usadas. Uma delas foi desenvolvida no estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), sendo originariamente direcionada ao diagnóstico da DRC em indivíduos com algum comprometimento renal, a qual já conta com diversas variações e adaptações¹⁶. Para este estudo foi empregada a versão com 4 variáveis (MDRD-4). A outra equação foi desenvolvida pelo grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) e tem maior acurácia em indivíduos saudáveis¹⁷. MDRD-4 e CKD-EPI estimam a

TFG utilizando o mesmo conjunto de variáveis (*SCr*, sexo, idade e raça/cor) e têm ampla recomendação de uso na população brasileira, sendo muito relevantes no rastreamento ambulatorial da DRC^{18,19}.

Contudo, não há estudos de elevado rigor metodológico que testem e comparem o desempenho destas fórmulas com a TFG estimada pelo método considerado padrão ouro (CICr) com coleta urinária de 24h. Adicionalmente, tem sido questionada a introdução de fator de correção para indivíduos negros nestas equações²⁰, o que ainda é mais controverso no caso do Brasil considerando que a maior parte da população é miscigenada²¹. No que diz respeito à DRC e sua detecção via TFG, a PNS laboratorial sinalizou que o ajuste por raça/cor não é recomendável, reforçando o entendimento que não há diferenças no metabolismo da creatinina induzidas por cor da pele em brasileiros²².

Desta maneira, o objetivo deste estudo foi validar as equações CKD-EPI e MDRD-4 com e sem ajuste segundo raça/cor, analisando as concordâncias da TFG estimada por essas equações com o CICr medido em urina de 24h.

MÉTODOS

Recrutamento e orientação de participantes

Na PNS (2014-2015) foi realizada a coleta de amostra de sangue e urina, tendo como um dos seus objetivos estimar o consumo de sal na população brasileira usando-se as equações de Tanaka e Kawasaki a partir da relação sódio/creatinina na urina casual²³. Para validar as equações de Tanaka e Kawasaki, foi feito estudo suplementar em Vitória/Espírito Santo (ES) com coleta urinária de 24h. Maiores detalhes metodológicos da PNS²²⁻²⁴ e do subestudo de Vitória-ES²⁵ foram descritos em outras publicações²²⁻²⁵.

Nesse contexto, o presente artigo utilizou as informações obtidas no subestudo²⁵ que, consistiu em um corte transversal realizado entre agosto e outubro de 2015, em amostra estratificada de adultos de 18 a 69 anos residentes em Vitória-ES²⁵. Para compor a amostra, foram sorteados 20 setores censitários da cidade e, em cada setor, 20 domicílios foram visitados por auxiliares de pesquisa, devidamente treinados e seguindo protocolo previamente estabelecido. Em cada domicílio, foi convidado a participar do estudo um morador obedecendo-se ao preenchimento de cotas (50% por sexo e 20% para cada década de idade). O tamanho amostral (N = 400) foi definido para se obter uma amostra final de, pelo menos, 250 indivíduos distribuídos de maneira uniforme por faixa etária,

sendo este quantitativo suficiente para se obter precisão de 95% na verificação do grau de concordância entre dois métodos de diagnóstico pelo protocolo de Bland-Altman.²⁵. Foram selecionados nos domicílios 396 indivíduos, dos quais 30 não compareceram para realização dos exames e 36 não fizeram coleta urinária de 24h, permanecendo no estudo 330 voluntários com distribuição por sexo e faixa etária similar à amostra planejada.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) sob Protocolo nº 201.110. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) na visita domiciliar, onde foram coletados os dados sociodemográficos (idade, sexo, cor da pele autorreferida, renda mensal e escolaridade) e hábitos de vida por entrevistadores previamente treinados.

Os dados sociodemográficos foram colhidos em entrevista pessoal nos domicílios, onde também foi agendado o dia para coleta urinária de 24h e realização dos exames clínicos e laboratoriais no Hospital Universitário ‘Cassiano Antônio Moraes’ (HUCAM) da UFES. Os participantes foram instruídos a não interromper o uso de medicamentos e manter seus hábitos alimentares de costume. No dia anterior à realização dos exames, os participantes deveriam manter jejum a partir das 20h, abster-se do consumo álcool e de atividades físicas vigorosas.

Exames Clínicos e Laboratoriais

No dia agendado para os exames, cada participante foi instruído a esvaziar a bexiga ao acordar e a anotar em formulário próprio a hora exata do procedimento, marcando assim o início da coleta de 24h e, em seguida, dirigir-se ao HUCAM. No hospital, após conferência do horário do esvaziamento vesical, foi feita a coleta de sangue em jejum. A primeira coleta da urina de 24h foi realizada no próprio local dos exames, correspondendo ao segundo esvaziamento urinário do dia.

Em seguida, foram obtidas medidas antropométricas (peso e altura) e pressão arterial (método oscilométrico, Onrom765CP, Japão). Após os exames, os participantes retornaram para o domicílio ou local de trabalho, portando dois frascos (2L) para proceder à coleta de toda a urina produzida até a manhã seguinte. Recomendações especiais foram dadas para evitar perdas e para a manutenção dos frascos de coleta em geladeira. A última

coleta foi feita na manhã seguinte no domicílio e no horário mais próximo de 24h após o início da coleta na véspera. A hora da última coleta no frasco foi anotada em formulário próprio. Um auxiliar de pesquisa fez o recolhimento da urina de 24h no domicílio juntamente com as anotações do participante (início e final da coleta, perdas nas 24h, etc.). O volume urinário foi medido em proveta com precisão de 10 mL e uma alíquota foi enviada no mesmo dia para um laboratório central para dosagem de creatinina pelo método de *Jaffé*²⁶. Todas as dosagens no sangue coletado em jejum foram feitas no mesmo laboratório com uso de kits comerciais.

Além de SCr e CrCl que são objetos deste estudo, os demais dados relativos aos exames clínicos e laboratoriais foram registrados neste artigo para caracterização da amostra e foram utilizados como subsídio para a compreensão da condição clínica dos participantes, e secundariamente, para auxiliar na avaliação de eventuais *outliers*. Para caracterizar os participantes em relação à prevalência dos principais fatores de risco para DRC, foram definidos como portadores de obesidade os indivíduos com índice de massa corporal ≥ 30 kg/m², como hipertensos aqueles em uso de anti-hipertensivos ou com pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg e, como diabéticos, os que relataram uso de insulina e/ou hipoglicemiante oral ou com glicemia de jejum >125 mg/dL^{27,28,29}.

Validação da Coleta Urinária de 24h

De acordo com as informações fornecidas pelos participantes no formulário de coleta urinária, foram consideradas válidas as amostras sem relato de perda, com volume superior a 500 mL e com tempo de coleta entre 23-25h. O volume urinário de 24h foi calculado por interpolação²⁵.

Dos 330 participantes com coleta urinária de 24h e exames, foram removidos da análise aqueles com relato de perda de urina (N=8), com volume coletado <500 mL (N=4) ou com tempo de coleta fora do intervalo de 23-25h (N=2). Após as análises bioquímicas, foram também excluídos 44 participantes que apresentaram excreção de creatinina em 24h fora dos intervalos de 14,4 a 33,6 mg/kg para homens e de 10,8 a 25,2 mg/kg para mulheres³⁰. Assim, a amostra final do estudo foi composta por 272 adultos. Não foi observado viés de perda, dado que as proporções de sexo e grupo etário se mantiveram similares à amostra inicial. O ClCr foi calculado multiplicando-se o fluxo urinário pela razão entre as concentrações urinária e plasmática de creatinina (em mg/dL), com ajuste para 1.73m² de superfície corporal calculada pela fórmula de *DuBois & DuBois*³¹.

Equações Preditivas da Taxa de Filtração Glomerular

CKD-EPI e MDRD-4 são as fórmulas mais utilizadas no Brasil para estimativa da TFG, figurando nos principais protocolos, aplicativos médicos e como principal referência no *website* da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN)^{18,19}. Nestas equações, a *SCr* é dada em mg/dL e a idade expressa em anos.

Modification of Diet in Renal Disease com 4 variáveis (MDRD-4)¹⁶

TFG= $175 \times \text{SCr}^{-1.154} \times \text{idade}^{0.203} \times 1.212$ (somente para pretos) $\times 0.742$ (somente no sexo feminino)

Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)¹⁷

Sexo Masculino

$$\text{TFG} = C \times (\text{SCr}/0,9)^\alpha \times 0.993^{\text{idade}}$$

Onde C=141, exceto em pretos onde C=163;

$\alpha = -0.411$ para $\text{SCr} < 0,9\text{mg/dL}$ ou $\alpha = -1.209$ para $\text{SCr} \geq 0,9\text{mg/dL}$

Sexo Feminino

$$\text{TFG} = C \times (\text{SCr}/0,7)^\alpha \times 0.993^{\text{idade}}$$

Onde C=144. Exceto em pretos onde C=166;

$\alpha = -0.329$ para $\text{SCr} < 0,7\text{mg/dL}$ ou $\alpha = -1.209$ para $\text{SCr} \geq 0,9\text{mg/dL}$

Análise Estatística

Os dados foram expressos como média, desvio padrão (DP) ou mediana para variáveis contínuas ou como proporções e percentagens nas contagens. A aderência à distribuição normal foi checada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*.

Para as comparações entre médias dos métodos de cálculo da TFG, definimos as variáveis de medição (ClCr) e de estimativa (TFG_{MDRD4} e $TFG_{CKD-EPI}$), usando as fórmulas em três possibilidades de ajuste por raça/cor: somente pretos, somente pretos e pardos ou sem ajuste. A análise de variância (ANOVA) de uma via para medidas repetidas comparou entre si os dados de ClCr vs. TFG_{MDRD4} e de ClCr vs. $TFG_{CKD-EPI}$, nas três possibilidades de ajuste (4 médias em cada teste), associadas ao teste *post-hoc Sidak* para comparar os pares de médias. O teste t de *Student* foi empregado para avaliar os dados de TFG agrupados por sexo.

Adicionalmente, ANOVA de uma via associada ao *post-hoc Bonferroni* foi empregada para análise dos dados de ClCr, TFG_{MDRD} e TFG_{CKDEPI} (com os três modos de ajuste) nos subgrupos por raça/cor (fator de agrupamento) a saber: brancos, pretos, pardos e outros (indígenas, amarelos ou não declarados).

Para elucidar o tipo de associação entre os valores de ClCr, TFG_{MDRD} e TFG_{CKDEPI} , foram determinados coeficientes de correlação de *Pearson*, na presença e na ausência da correção por cor da pele. A análise da concordância entre a ClCr e as fórmulas CKD-EPI e MDRD-4 foi feita pelo método de Bland-Altman³². Por este método, admite-se concordância quando 95% dos indivíduos situam-se no intervalo entre $\pm 1,96$ DP do ponto de concordância total (referencial '0' que corresponde à média das diferenças entre métodos). No gráfico de Bland-Altman, os pontos mínimo e máximo do intervalo citado são denominados limites de concordância e são considerados *outliers* todos os dados localizados fora deste intervalo.

A análise estatística foi conduzida com auxílio do software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS 20.0, Chicago, IL, EUA) e a significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

RESULTADOS

As características gerais dos participantes (47,4% do sexo masculino) são mostradas na Tabela 1. A média de idade foi 44 ± 14 anos, sem diferença ($p > 0,05$) entre os sexos. Houve equilíbrio de número de participantes nas diferentes faixas etárias. No que tange aos fatores de risco para DRC, na amostra havia 23,5% pessoas com obesidade, 31,2% com hipertensão e 7,0% com diabetes. A prevalência de hipertensão foi maior ($P < 0,01$) em homens e as prevalências de sobrepeso, obesidade e diabetes foram similares ($P > 0,05$) entre sexos.

Tabela 1 – Características clínicas e sociodemográficas da amostra de adultos, estratificadas por sexo, Vitória, ES, Brasil, 2015. (*continua*)

	Homens	Mulheres	Todos
N (%)	128 (47,2%)	143 (52,8%)	272 (100,0%)
Idade (anos)	43 ± 14	45 ± 14	44 ± 14
Estatura (cm) [†]	173 ± 7	159 ± 7*	166 ± 10
Peso (kg)	79,9 ± 14,4	68,1 ± 13,6*	73,7 ± 15,1
Raça/Cor			
Branca	57 (44,4%)	68 (47,6%)	125 (45,9%)
Preta	16 (12,5%)	11 (7,7%)	27 (9,9%)
Parda	54 (42,2%)	61 (41,6%)	115 (42,3%)
Outra/não declarada	1 (0,8%)	3 (2,1%)	4 (1,5%)
Escolaridade			
<4 anos	0 (0,0%)	4 (2,8%)	4 (1,5%)
4 – 8 anos	20 (15,6%)	28 (19,6%)	48 (2,8%)
9 – 11 anos	76 (59,4%)	73 (51,0%)	149 (54,8%)
...≥12 anos	31 (24,2%)	37 (25,9%)	68 (25,0%)
Sem informação	1 (0,8%)	1 (0,7%)	2 (0,7%)
Tabagismo			
Atual	13 (10,1%)	13 (9,1%)	26 (9,5%)
No passado	40 (31,3%)	32 (22,4%)	72 (26,5%)
Nunca	74 (57,8%)	100 (69,9%)	174 (64,0%)
Parâmetros			
IMC(kg/m ²)	26,67±4,55	27,01±5,41	26,74±5,21
PAS(mmHg)	124±14,7	118±16,5	122±16,0
PAD(mmHg)	76±9,9	74±9,2	76±9,5
Glicemia(mg/dL)	93,81±19,18	95,16±34,05	94,52±27,99
Colesterol (mg/dL)	184±38,1	185±39,5	185±38,7
Triglicerídeos(mg/dL)	191±114,6	159±77,5	174±98,0
SCr (mg/dL)	0,96±0,16	0,75±0,15	0,85±0,19

Tabela 1 – Características clínicas e sociodemográficas da amostra de adultos, estratificadas por sexo, Vitória, ES, Brasil, 2015.

Subcategorias			
Peso Normal (<25kg/m ²)	49(18,1)	58(21,4)	108(39,5)
Sobrepeso (25.0-29.9 kg/m ²)	56(20,7)	46(17,0)	102(37,7)
Obesidade (≥30 kg/m ²)	23(8,5)	39(14,4)	62(22,9)
Normotensos(23)	55(20,3)	91(33,6)	147(53,9)
Hipertensos(23)	73(26,9)	52(19,2)	125(46,1)
Diabéticos(23)	28(10,3)	20(7,4)	48(17,7)

Os dados são fornecidos como média ± desvio padrão ou o número de indivíduos e respectiva porcentagem.

IMC: índice de massa corporal

PAS: pressão arterial sistólica

PAD: pressão arterial diastólica.

(*) p<0.05 vs homens (teste t de *Student* para amostras independentes).

As médias do ClCr descritas na Tabela 2 foram semelhantes em homens e mulheres ($111 \pm 22,0$ ml/min/1,73m² vs $109 \pm 25,2$ ml/min/1,73m²) inclusive na comparação entre médias ($P>0,05$ nos testes t de *Student*), com dados aderentes à normalidade. A distribuição normal também foi identificada tanto nos dados de $TFG_{CKD-EPI}$ quanto em TFG_{MDRD4} , independentemente do ajuste por cor da pele ($P>0,05$).

A ANOVA de uma via do ClCr usando o fator cor da pele evidenciou que entre os subgrupos compostos por brancos (n=125), pretos (n=27), pardos (n=117) e outros (n=3) não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias [$F(3,268)=2,951$; $p=0,21$]. Por outro lado, analisando as equações sem correção por raça/cor, a ANOVA de uma via mostrou que existe efeito da cor da pele sobre TFG_{MDRD4} [$F(3,268)=4,314$; $p=0,01$], onde o *post hoc Bonferroni* mostrou que somente pardos e pretos têm médias semelhantes entre si ($p=0,99$). Situação idêntica foi observada para $TFG_{CKD-EPI}$ onde a ANOVA de uma via demonstrou diferença nos subgrupos por raça/cor [$F(3,268)=4,297$; $p=0,006$], e o *post-hoc Bonferroni* revelou semelhança somente entre as médias de pretos e pardos ($p=0,98$). Testando as fórmulas após ajuste somente em pretos, o resultado da ANOVA nos grupos por raça/cor mostrou diferença significativa entre médias [$F(3,268)=15,909$; $p<0,001$ para MDRD e $F(3,268)=13,532$; $p<0,001$ para CKD-EPI], sendo que o *post-hoc Bonferroni* identificou que todos os pares de comparação diferem

entre si ($p < 0,001$ em todos os casos). Repetindo a ANOVA com as fórmulas ajustadas para pretos e pardos, também se verifica que há diferença entre médias nos subgrupos por cor da pele [$F(3,268)=35,531$; $p < 0,001$ para MDRD e $F(3,268)=30,745$; $p < 0,001$ para CKD-EPI], onde o *post-hoc Bonferroni* mostrou que somente pretos e pardos têm médias semelhantes entre si ($p=0,99$ para MDRD e $p=0,98$ para CKD-EPI).

Tabela 2 – Clearance de creatinina (CICr) e Taxa de Filtração Glomerular (TFG) calculados pelas fórmulas MDRD-4 e CKD-EPI em amostra de adultos estratificados por sexo, Vitória-ES, Brasil, 2015.

	Homens	Mulheres	Todos
CICr	111 (110) \pm 22,0	109 (107) \pm 25,2	110 (108) \pm 23,7
^a TFG _{MDRD4}	92 (89) \pm 20,9	91 (88) \pm 22,6	91(89) \pm 21,8
^a TFG _{CKD-EPI}	98 (98) \pm 18,5	99 (100) \pm 21,1	98 (98) \pm 18,7
^b TFG _{MDRD4}	89 (88) \pm 17,9	89 (87) \pm 21,7	89 (88) \pm 20,0
^b TFG _{CKD-EPI}	96 (96) \pm 16,2	97 (99) \pm 20,6	97 (98) \pm 18,7

Dados fornecidos como média (mediana) \pm desvio padrão.

Método	ANOVA 1 via (fator cor da pele)		Teste t de Student via (fator sexo)	
	F	P	T	P
CICr	2,951	0,21	0,31	0,578
^a TFG _{MDRD4}	15,909	<0,001	0,11	0,742
^a TFG _{CKD-EPI}	13,532	<0,001	0,08	0,812
^b TFG _{MDRD4}	4,314	0,01	0,10	0,920
^b TFG _{CKD-EPI}	4,297	0,006	0,44	0,506
^c TFG _{MDRD4}	35,531	<0,001	0,27	0,871
^c TFG _{CKD-EPI}	30,745	<0,001	0,08	0,772

Os dados representam a média (mediana) \pm desvio padrão.

^a Com ajuste somente para pretos ; ^b Sem ajuste ; ^c Com ajuste somente para pretos e pardos

ANOVA de uma via com medidas repetidas comparando as médias de ClCr, TFG_{MDRD4} e $TFG_{CKD-EPI}$ demonstrou que as 3 variáveis diferem entre si tanto no uso das fórmulas sem ajustes [F (1,474; 396,46)= 162,710; $p < 0,0001$]; *post hoc Sidak* com $p < 0,001$ em todos os pares] quanto após o ajuste em pretos [F (1,143; 307,54)= 119,95; $p < 0,0001$]; *post hoc Sidak* com $p < 0,001$ em todos os pares] e também após ajuste em pretos e pardos [F (1,166; 313,64)= 33,187; $p < 0,001$]; *post hoc Sidak* com $p < 0,001$ em todos os pares].

Comparando ClCr, TFG_{MDRD4} e $TFG_{CKD-EPI}$ observa-se que estas últimas demonstram correlação (r de *Pearson*) positiva e moderada com o CrCl, independente do ajuste por cor da pele (TFG_{MDRD4} : r = 0,453 sem ajuste e r = 0,446 após ajuste; $TFG_{CKD-EPI}$: r = 0,461 sem ajuste e r = 0,451 após ajuste). No subgrupo por sexo a correlação entre fórmulas ajustadas e o ClCr foi ligeiramente maior nas mulheres (TFG_{MDRD4} : r=0,483 e $TFG_{CKD-EPI}$: r=0,490), em comparação com os homens (TFG_{MDRD4} : r=0,408 e $TFG_{CKD-EPI}$: r=0,419). No subgrupo composto apenas por pretos autodeclarados (n=27) o teste sugeriu uma correlação positiva de valor desprezível com o ClCr (r = 0,101 para a MDRD e r = 0,113 para a CKD-EPI). Correlação ainda mais fraca foi observada quando o ajuste por cor da pele foi aplicado também no subgrupo dos pardos (n=117; r = 0,078 para a MDRD e r = 0,076 para a CKD-EPI).

A Figura 1 mostra as análises de correlação (A, B, E, F) e de concordância (C, D, G, H) entre ClCr e a TFG_{MDRD4} e $TFG_{CKD-EPI}$, com e sem ajustes pela cor da pele. Os gráficos C, D, G e H mostram que há concordância entre ClCr e as fórmulas, visto que mais de 95% dos pontos, relativos aos dados de diferença entre métodos, se situam dentro dos limites de concordância ($\pm 1,96 \times DP$)., que são denominados limites de concordância (1C , 3C , 1D , 3D , 1G , 3G , 1H , 3H). Adicionalmente, observou-se uma tendência das equações em concentrar as diferenças abaixo da média das diferenças (2C , 2D , 2G , 2H), sinalizando um viés de proporção por subestimação do valor real. Ficou notório ainda que as diferenças entre os resultados estimados pelas equações e os medidos pelo ClCr aumentaram nos valores mais altos da TFG. Todavia, em valores mais baixos da TFG (inferiores a 90 mL/min.1,73m²), o desempenho das duas fórmulas foi bem melhor, haja vista a ausência de valores fora dos limites de concordância.

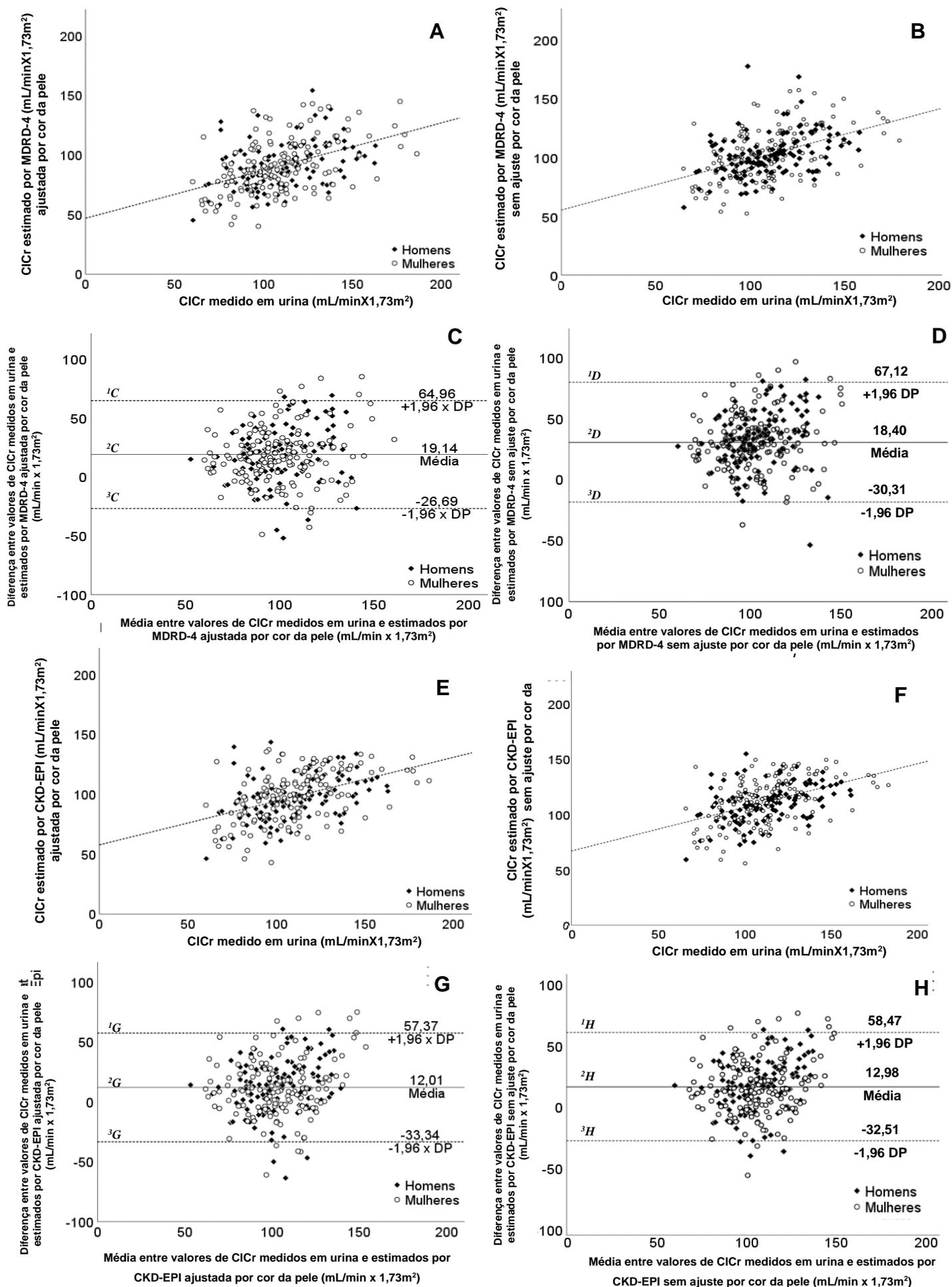


Figura 1 - Análise de correlação (A e B; E e F) e concordância (C e D; G e H) entre CICr, TFG_{MDRD4} e TFG_{CKDEPI} em Adultos (18-69 anos) - PNS - Vitória-ES, Brasil, 2015.
¹C e ³C - limites de concordância; ²C - Média das diferenças (Urina 24h vs. MDRD-4 sem ajuste por cor)
¹D e ³D - limites de concordância; ²D - Média das diferenças (Urina 24h vs. CKD-EPI sem ajuste por cor)
¹G e ³G - limites de concordância; ²G - Média das diferenças (Urina 24h vs. MDRD-4 ajustada por cor)
¹H e ³H - limites de concordância; ²H - Média das diferenças (Urina 24h vs. CKD-EPI ajustada por cor)

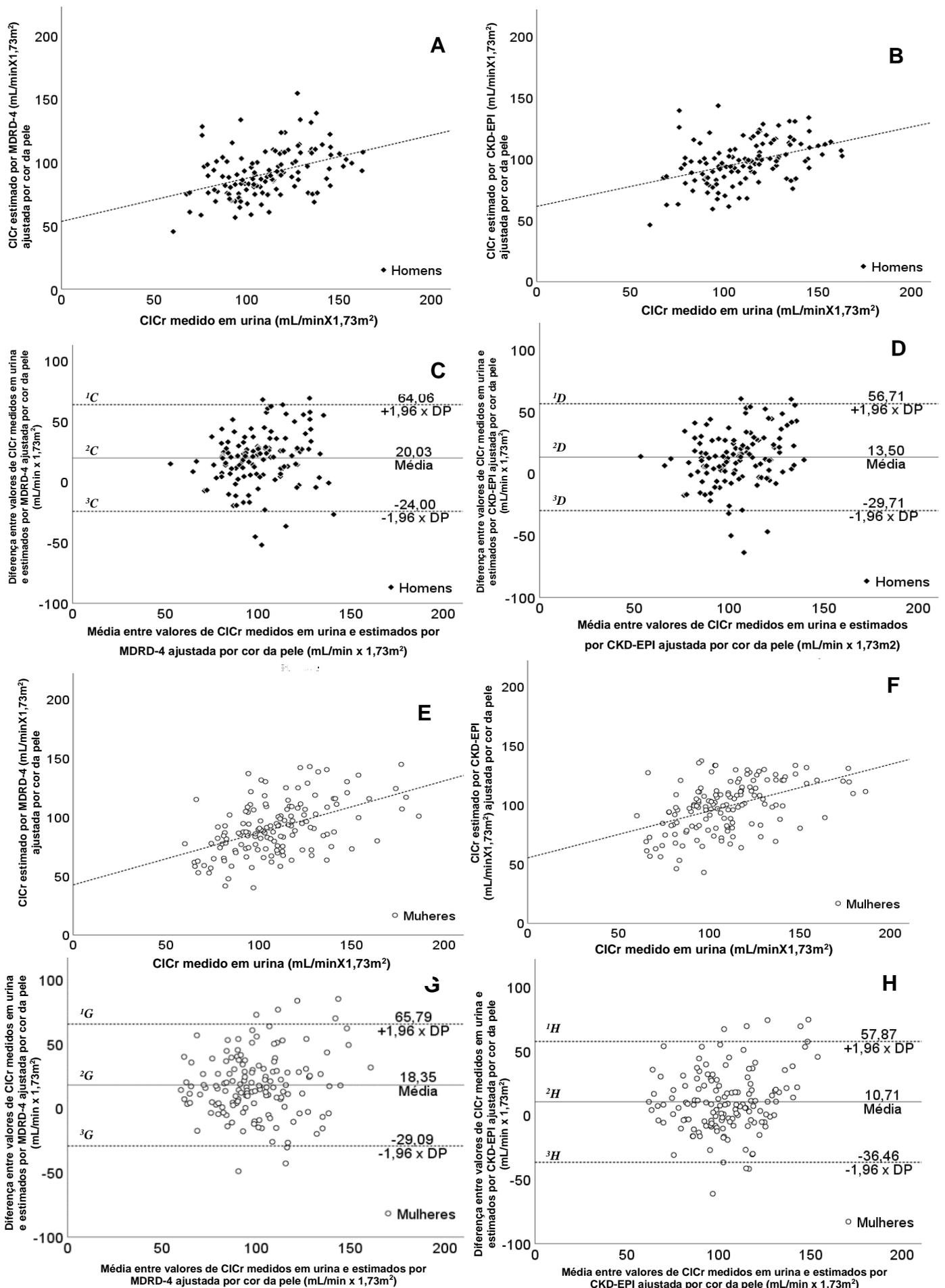


Figura 2- Análise de correlação (A e B; E F) e concordância (C e D; G e H) entre CrCl, TFG_{MDRD4} e TFG_{CKDEPI} em participantes estratificados por sexo masculino (A, B, C e D) e feminino (E, F, G e H) Adultos (18-69 anos) – PNS - Vitória-ES, Brasil, 2015.

¹C e ³C – limites de concordância; ²C – Média das diferenças (Medição em urina vs. MDRD-4)

¹D e ³D – limites de concordância; ²D – Média das diferenças (Medição em urina vs. CKD-EPI)

¹G e ³G – limites de concordância; ²G – Média das diferenças (Medição em urina vs. MDRD-4)

¹H e ³H – limites de concordância; ²H – Média das diferenças (Medição em urina vs. CKD-EPI)

Na estratificação por sexo (Figura 2), o desempenho das equações MDRD e CKD-EPI foi ligeiramente melhor no sexo feminino, exibindo correlação positiva mais forte. Nos dois sexos, a equação CKD-EPI mostrou força ligeiramente maior e menor dispersão gráfica dos dados, sendo que as duas equações tendem a subestimar a TFG na comparação com o referencial.

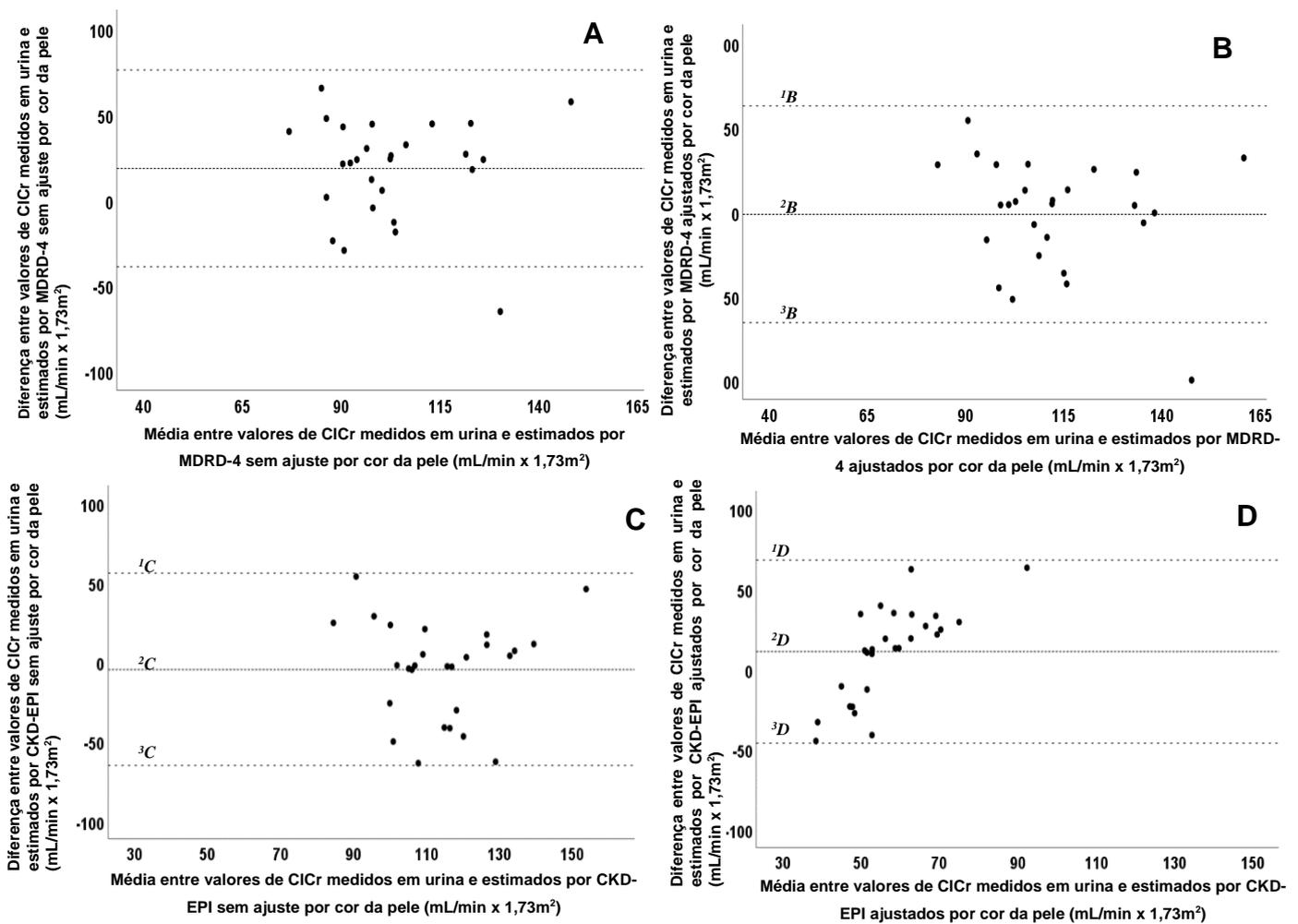


Figura 3- Análise de concordância entre CICr, TFG_{MDRD4} e TFG_{CKDEPI} em participantes estratificados como pretos (A, B, C, D) – Adultos (18-69 anos) – PNS – Vitória-ES, Brasil, 2015. ¹A e ³A; ¹B e ³B – limites de concordância; ²A, ²B – Média das diferenças (Medição em urina vs. MDRD-4) ¹C e ³C; ¹D e ³D – limites de concordância; ²C, ²D – Média das diferenças (Medição em urina vs. CKD-EPI)

Na comparação com o sexo feminino, a análise de concordância pelo diagrama de Bland-Altman (C, D, G e H) mostra limites de concordância mais próximos sinalizando uma diferença menor entre médias (na relação entre cada equação e o CICr) para o sexo

masculino. Por outro lado, os gráficos de correlação relativos ao sexo feminino apresentam dispersão menor, sugerindo uma concordância mais forte entre as fórmulas e o ClCr. Nos dois sexos, observa-se maior concordância entre os métodos nos indivíduos com TFG inferior a $90 \text{ mL/min} \times 1,73 \text{ m}^2$.

Adicionalmente, foi realizada uma análise para verificar a acurácia das duas equações empregando o ajuste para raça/cor apenas nos voluntários autodeclarados pretos ($n=27$). Neste grupo, os gráficos de Bland-Altman sugerem que o ajuste por cor da pele resulta em pequeno aumento da dispersão dos dados (A, B, C e D da Figura 3), sendo que a fórmula CKD-EPI parece ter um desempenho ligeiramente melhor, dada a maior disposição das diferenças entre métodos nas proximidades da linha média (^2C e ^2D).

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que MDRD-4 e CKD-EPI concordam com o ClCr e sinalizou que o fator de correção das fórmulas por raça/cor é desnecessário e até prejudicial ao seu desempenho. O trabalho foi conduzido em amostra estratificada da população adulta de Vitória-ES, incluindo tanto pessoas saudáveis como portadores de DCNT mais comuns neste público tais como diabetes, hipertensão e dislipidemias, com prevalências similares às aquelas verificadas na população brasileira³³. No caso específico das complicações renais, a proporção de indivíduos com ClCr reduzido foi compatível com a prevalência de estágios intermediários da DRC no Brasil².

Analisando o comportamento das equações para estimativa da TFG, verificou-se que ambas exibem correlação moderada e positiva com o ClCr, sendo esta discretamente superior no sexo feminino. Os dados sugerem que as equações MDRD-4 e CKD-EPI tendem a subestimar a TFG, com CKD-EPI demonstrando maior proximidade e ligeira superioridade preditiva. Este fato corrobora com a literatura, visto que a MDRD-4 foi validada inicialmente em público com função renal comprometida¹⁶, enquanto que a CKD-EPI foi validada em grupos homogêneos e com predomínio de indivíduos saudáveis¹⁷, que estão em maior número na amostra populacional deste estudo.

A análise de Bland-Altman representa a melhor ferramenta para comparar o desempenho de diferentes testes de diagnóstico fornecidos como variável contínua, como é o caso da TFG. Basicamente, visa identificar a proporção de indivíduos fora do intervalo de $\pm 1,96 \text{ DP}$, denominados *outliers*. Mais importante, esse método permite verificar se um método, tal como uma fórmula, tem desempenho válido para todo o espectro coberto

pelo método de referência, ou seja, se não há tendenciosidade³⁴⁻³⁶. Neste estudo foi possível verificar que a quase totalidade dos *outliers* referem-se a indivíduos com índice de massa corporal muito baixo e/ou com valores de *SCr* muito baixos. Em todos os casos, dentre as equações, a MDRD-4 intensificou as discrepâncias calculadas nos *outliers* por conta de induzir maior dispersão nos dados.

A análise de concordância também demonstrou a eficiência das fórmulas nos indivíduos com ClCr inferior a $90 \text{ mL/min.}1,73\text{m}^2$ (dados contidos dentro dos intervalos de concordância), com resíduos de valor absoluto inferior a $30\text{mL/min} \times 1,73\text{m}^2$ para as duas fórmulas. Isto é particularmente importante quando se considera o diagnóstico da DRC e sua classificação em estágios, conforme o valor da TFG³. Na literatura, consta que a diferença entre o resultado destas equações e valor real de TFG pode alterar a classificação de um eventual estágio da DRC e, conseqüentemente, alterar condutas e tratamentos a serem adotados nos pacientes^{37,38}. O fato de a concordância ser excelente na faixa de TFG inferior a $90 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$, independente da correção por raça/cor, indica que as fórmulas podem ser usadas de modo confiável no rastreamento da DRC na população geral. As divergências de classificação entre os estágios mais avançados de DRC, analisando a diferença entre TFG_{MDRD} vs. ClCr e entre $\text{TFG}_{\text{CKD-EPI}}$ vs. ClCr , não foram apresentadas dado o número reduzido de indivíduos com $\text{TFG} < 60 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$. Contudo, foi notado que a introdução de correção para cor da pele tende a aumentar a frequência desta divergência, ou seja, aumentar a taxa de erros de diagnóstico visto que o ajuste aumentou a dispersão dos dados gráficos, principalmente na MDRD-4. O aumento da dispersão promove aumento na proporção de *outliers* que nada mais são do que indivíduos nos quais a fórmula não prediz a TFG de forma adequada.

Em trabalho semelhante, foi relatado que as equações tendem a subestimar a TFG nos mais idosos e também naqueles com TFG mais baixa, e tendem a superestimar o resultado em indivíduos mais jovens e indivíduos com TFG mais elevada³⁸. Neste estudo, os participantes mais idosos apresentaram resíduos ligeiramente maiores nas análises, sendo que a CKD-EPI apresentou acurácia discretamente maior que a MDRD-4 em todos os subgrupos etários. Em linhas gerais, os resultados mostraram que a equação CKD-EPI funcionou como um preditor um pouco mais relevante para a TFG visto que, na população estudada, o desempenho da equação foi superior com maior proximidade e

menor dispersão dos dados na comparação gráfica e numérica com a $ClCr$, sugerindo que se deve dar preferência ao seu uso no rastreamento preliminar da DRC, o que geralmente é feito na atenção primária. Contudo, a distinção de acurácia entre as duas fórmulas não foi objetivo deste estudo e carece de análises em grupos populacionais maiores.

Ressalta-se que ambas as fórmulas foram desenvolvidas e validadas em populações do hemisfério norte e que, apesar do amplo uso em outros países, não haviam sido testadas no contexto brasileiro onde a ancestralidade, o padrão alimentar e outras características relacionadas ao estilo de vida são diferentes. No Brasil, a questão do ajuste por raça/cor da pele é fundamental, visto que a maioria da população é predominantemente miscigenada e com alto grau de ancestralidade africana^{21,39}. A correção para indivíduos de pele negra foi introduzida com o argumento de que a produção de creatinina seria mais alta neste grupo, porém, esta correção parece ser irrelevante e até nociva ao diagnóstico do *status* da função renal em populações muito miscigenadas^{38,39}, como foi o caso desta amostra que representa, aproximadamente, a diversidade de raça/cor na população brasileira.

Neste estudo, o resultado da ANOVA de uma via do $ClCr$ sinalizou que, na população estudada, não há variações mediadas pelo aspecto raça/cor que afetem de maneira significativa a excreção de creatinina. Mesmo reconhecendo as limitações da detecção foto colorimétrica da creatinina²⁶, a similaridade dos métodos permite que o mesmo raciocínio seja aplicado à SCr , corroborando com a crítica feita ao ajuste por cor da pele nas fórmulas que é praticado na atualidade⁴³. Adicionalmente, quando TFG_{MDRD4} e $TFG_{CKD-EPI}$ foram analisados nos subgrupos por cor da pele, ficou claro que o ajuste aplicado somente em pretos ou somente em pretos e pardos aumentou a diferença entre as médias, se afastando do $ClCr$ medido diretamente pela coleta urinária de 24h. A ANOVA de uma via com medidas repetidas, comparando TFG_{MDRD4} , $TFG_{CKD-EPI}$ e $ClCr$, também mostrou diferenças entre as médias quando o fator de correção por raça/cor foi usado tanto em pretos quanto em pretos e pardos.

Analisando os dados em sua totalidade, o emprego do fator de correção por cor da pele aumentou graficamente a dispersão tanto na concordância quanto na correlação e, matematicamente, diminuiu coeficientes de correlação entre valores medidos e estimados. Estes resultados sinalizam que o ajuste diferencial das equações apenas para pretos ou pardos diminui a acurácia das fórmulas, o que contraindica o seu uso. Não obstante, também não é possível afirmar que o método ideal seria aplicar a correção para

todos os indivíduos independentemente de raça/cor, visto que a secreção tubular de creatinina faz com que a sua detecção urinária superestime a filtração glomerular entre 10 a 30%¹³.

Observando somente os dados para os participantes de cor preta autodeclarada (n=27), as estimativas por meio das fórmulas somente demonstraram alguma correlação positiva (baixa) com o ClCr referencial após a supressão matemática do fator de correção para raça/cor. Isto pode decorrer do fato de que muitos indivíduos com ancestralidade africana forte não se declaram como 'pretos', com o oposto podendo também ocorrer em indivíduos com baixa ancestralidade africana⁴⁰. Contudo, este aspecto carece de avaliação em outros estudos.

Os dados aqui apresentados concordam com outros levantamentos de prevalência da DRC no Brasil, que foram realizados desprezando o fator de correção por cor da pele²² e sugerindo fortemente que o seu emprego seja suprimido na prática clínica nacional. Trabalhos mais robustos como o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA Brasil) já sinalizam o abandono dos ajustes por não encontrarem diferença induzida por este critério na prevalência de DRC ou mesmo nos níveis da SCr ³⁹. Um posicionamento em relação à aplicabilidade desta correção na população brasileira é fundamental, tendo em vista que o Brasil é uma nação bastante miscigenada e com alta prevalência de negros em muitos estados. Além disso, deve-se ressaltar o caráter subjetivo da atribuição ou da autodeclaração de raça/cor na prática clínica⁴⁰. Observando o levantamento realizado neste estudo e a premissa de que eventuais erros de diagnóstico da DRC podem produzir impactos severos no manejo da doença em indivíduos negros, é notório que a aplicação deste fator de correção de cerca de 20% nas equações para estes grupos populacionais é uma prática que, no mínimo, merece ser revista.

Este trabalho apresenta algumas limitações. A primeira é que não foi feito em amostra aleatória da população. Para abranger um espectro mais amplo de faixa etária, optou-se por selecionar participantes por cotas de sexo e idade. Contudo, o resultado final obtido foi adequado, pois na amostra estão representados tanto indivíduos saudáveis quanto aqueles com as comorbidades mais prevalentes na população geral³³. Além disso, conforme esperado em trabalhos desta natureza, problemas na coleta urinária de 24h levaram a uma perda de participantes pela não realização da coleta ou pelo não comparecimento aos exames. Mas estas perdas não chegaram a comprometer a

representatividade da amostra. Dentre os voluntários com coleta de urina aparentemente adequada, outras remoções foram feitas em função da taxa diária de excreção de creatinina estar fora de intervalos pré-estabelecidos na literatura³⁰. Essas exclusões foram feitas por indicarem possíveis erros de coleta, resultando numa amostra menor, mas com dados de urina de 24h com maior grau de validade interna, essenciais em estudos de validação³⁴. Mesmo com essas remoções, a amostra final foi robusta e composta por amplo espectro de idades, podendo ser considerada em parâmetros sociodemográficos, representativa da população urbana adulta de Vitória-ES³⁵. Adicionalmente, o tamanho amostral é insuficiente para análises mais consistentes em subgrupos, como nos portadores de diabetes e DRC já estabelecida ($\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$). Para essas análises são necessárias amostras gerais mais robustas ou amostras específicas constituídas com essa finalidade. Todavia, ressalta-se que o uso do ClCr com coleta urinária de 24h para validação das equações MDRD-4 e CKD-EPI é inédito no contexto brasileiro, podendo subsidiar diretrizes específicas referentes ao tema.

Em face aos resultados e considerando as limitações, pode-se concluir que as fórmulas MDRD-4 e CKD-EPI apresentaram desempenho adequado para estimar o *status* da função renal em adultos, não se recomendando o uso de correções para raça/cor no contexto brasileiro por diminuírem a acurácia das fórmulas, dificultando a detecção precoce da DRC.

REFERÊNCIAS

1. Bikbov B, Purcell C, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, Adebayo OM, Benseñor IJM, Lotufo PA, Santos I de S. Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2020; 395(10225): 709–733.
2. Marinho, AWGB, Galvão, TF, Silva, MT. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad Saúde Coletiva* 2017; 25(3): 379–388
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease 2012; 3:1–150
4. Rahn KH, Heidenreich, S, Brückner, D. How to assess glomerular function and damage in humans, *J Hypertens* 1999; 17(3):309-317
5. Kanzaki G, Tsuboi N, Shimizu A, Yokoo T. Human nephron number, hypertension, and renal pathology. *Anat Rec* 2020; 303:2537–2543

6. Vidal-Petiot E, Flamant M, Mesure et estimation du filtration glomérulaire. *Néphrol Ther* 2017; 13(7): 560–568
7. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative KDOQI. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*, v. 49, n. 2 Suppl 2, p. S12-154, fev. 2007
8. Smith HW. The reliability of inulin as a filtration marker. *The Kidney: Structure and Function In Health and Disease. Oxford University Press* 1951; 231–238
9. Salgado JV, Bastos M, A, Brito D, EM, Salgado Filho N. Monitoring Renal Function: Measured and Estimated Glomerular Filtration Rates – a Review. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43(6): 528–536
10. Horio M. Assessment of renal function – Up-to-date. *Clin All-Round* 2006; 55: 1203–1208
11. Shabaz H, Gupta M. Creatinine Clearance. *StatPearls*. Treasure Island (FL): 2020
12. Côté AM, Tabassum T, Mattman A, , von Dadelszen P, Laura AM. The 24-Hour Urine Collection: Gold Standard or Historical Practice? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(6): 625.e1-625.e6
13. Suchy- Dicey AM, Laha T, Hoofnagle A, Newitt R, Sirich TL, Meyer TW, Thummel KE, Yanez ND, Himmerlfarb J, Weiss NS, Kestenbaum BR. Tubular Secretion in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(7): 2148-2155
14. Wang K, Kestenbaum B. Proximal Tubular Secretory Clearance: A Neglected Partner of Kidney Function. *Clin J Am Soc: CJASN* 2018; 13(8):1291–1296
15. Musso CG, Álvarez-Gregori J, Jauregui J, Macías-Núñez JF. Glomerular Filtration Rate Equations: A Comprehensive Review. *Int Urol Nephrol* 2016; 48(7):1105–1110
16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, Hendriksen, S. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9): 604–612
17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2006; 145(4): 247–254
18. Bastos MG, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *Braz J Nephrol* 2011; 33(1): 93–108
19. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com Doença

Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. Brasília, DF; 2014 [cited 2018 Dec 12]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_clinicas_cuidado_paciente_renal

20. Inker LA et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *New England Journal of Medicine*, 2021, 385(19). P.1737-1749

21. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2010: características da população e dos domicílios – resultados do universo. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

22. Malta DC, Machado IE, Pereira CA, Figueiredo AW, Aguiar LK, Almeida WS, Souza MFM; Rosenfeld LG, Szwarcwald, CL. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol* 2019; 22(suppl 2): pE190010.SUPL.2

23. Mill JG, Malta DC, Machado IE, Pate A, Pereira CA, Jaime PC, Szwarcwald CL, Rosenfeld LG. Estimativa do consumo de sal pela população brasileira: resultado da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Rev Bras Epidemiol* 2019; 22 Suppl 2:E190009.

24 Szwarcwald CL, Malta DC, Pereira CA, Vieira ML, Conde WL, Souza Júnior PR, Damacena GN, Azevedo LO, Silva GA, Theme Filha MM, Lopes CS, Romero DE, Almeida WS, Monteiro CA. Pesquisa nacional de saúde no Brasil: concepção e metodologia de aplicação. *Ciêns Saúde Coletiva* 2014; 19(2): 333-42

25. Mill JG, Rodrigues SL, Baldo MP, Malta DC, Szwarcwald CL. Validation Study of the Tanaka and Kawasaki Equations to Estimate the Daily Sodium Excretion by a Spot Urine Sample. *Rev Bras Epidemiol* 2015; 18(Suppl 2): 224–237

26. Delanghe JR, Speeckaert MM. Creatinine determination according to Jaffe –what does it stand for? *NDT Plus* 2011;4:83–6.

27. World Health Organization. Global Health Observatory (WHO) data: overweight and obesity, 2016 [Internet] World Health Organization; Geneva: 2016. [cited 2020 Mar 6]. Available from: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en.

28. BRASIL. Ministério da Saúde. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VII Diretriz brasileira de hipertensão arterial. Vol. 107, n. 3, Sup. 3, Set., 2016

29. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, v.1, n.1, p.8-16, 2015. Disponível em: http://care.diabetesjournals.org/86publicaç/38/Supplement_1/S8

30 FORBES GB, BRUNING GJ. Urinary Creatinine Excretion and Lean Body Mass. *Am J Clin Nutr* 1976; 29(12):1359–1366

31. Burton RF. Estimating Body Surface Area from Mass and Height: Theory and the Formula of Du Bois and Du Bois. *Ann Hum Biol* 2008; 35(2): 170–184

32. Bland JM, Altman D. Statistical Methods for Assessing Agreement Between Two Methods of Clinical Measurement. *The Lancet* 1986; 327(8476): 307–310
33. Theme Filha MM, Souza Júnior PRB, Damacena GN, Szwarcwald CL. Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e associação com autoavaliação de saúde: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev. Bras. Epidemiol* 2015; 18(Supl. 2):83-96.
- 34 Freedman LS, Commins JM, Moler JE, Willett W, Tinker LF, Subar AF, Spiegelman D, Rhodes D, Potischman N, Neuhaus ML, Moshfegh AJ, Kipnis V, Arab L, Prentice RL. Pooled results from 5 validation studies of dietary self-report instruments using recovery biomarkers for potassium and sodium intake. *Am J Epidemiol* 2015 Apr 1;181(7):473-87
- 35 Bisi Molina MC, Cunhab RS, Herkenhoff FL, Mill JG. Hypertension and salt intake in an urban population. *Rev Saúde Publica* 2003; 37(6): 743-50
- 36 Krouwer JS and Cembrowski GS. A Review of Standards and Statistics Used to Describe Blood Glucose Monitor Performance *J Diabetes Sci Technol* 2010;4(1):75-83
- 37 Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. 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(6): 1003–100938.
38. Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative Performance of the MDRD and CKD-EPI Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate among Patients with Varied Clinical Presentations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6,(8): 1963–1972
39. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, Chor D, Griep RH, Vidigal PG, Ribeiro AL, Lotufo PA, Mill JG. Chronic Kidney Disease among Adult Participants of the ELSA-Brasil Cohort: Association with Race and Socioeconomic Position. *J Epidemiol Community Health* 2016; 70(4): 380–38939. Inker, LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *New England Journal of Medicine*, 2021, 385(19). P.1737-1749
40. Chor D, Pereira, Pacheco AG, Santos RV, Fonseca MJM, Schmidt MI, Duncan BB, Barreto SM, Aquino EML, Mill JG, Molina MDCB, Giatti L, Almeida MCC, Bensenor, I, Lotufo PA. Context-dependence of race self-classification: Results from a highly mixed and unequal middle-income country. *PloS One* 2019; 14(5): e0216653

5.2- ARTIGO 2 – VALIDAÇÃO DAS EQUAÇÕES CKD-EPI E MDRD-4 COM E SEM AJUSTE POR RAÇA/COR EM ADULTOS BRASILEIROS (ELSA-BRASIL)

VALIDAÇÃO DAS EQUAÇÕES CKD-EPI E MDRD-4 COM E SEM AJUSTE POR RAÇA/COR EM ADULTOS BRASILEIROS (ELSA-BRASIL)

VALIDATION OF CKD-EPI AND MDRD-4 EQUATIONS WITH AND WITHOUT ADJUSTMENTS BY RACE/COLOR IN BRAZILIAN ADULTS (ELSA-BRASIL)

VALIDAÇÃO DE CKD-EPI E MDRD-4 EM ADULTOS BRASILEIROS

CKD-EPI AND MDRD-4 VALIDATION IN BRAZILIAN ADULTS

AUTORES

Wagner Luis da Cruz Almeida ^{a,b} (Primeiro Autor – Correspondente)

wlcalmeidapai@gmail.com

ORCID – 0000-0002-1318-5206

Sandhi Maria Barreto ^c (Coautor)

sandhi.barreto@gmail.com

ORCID – 0000-0001-7383-7811

Pedro Guatimosin Vidigal ^d (Coautor)

pedrovidigal@ufmg.br

ORCID – 0000-0001-8035-1350

José Geraldo Mill ^{e,b} (Coautor)

josegmill@gmail.com

ORCID – 0000-0002-0987-368X

^a Departamento do Medicamento, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

^b Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil

^c Departamento de Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

^d Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Mg Brasil.

^e Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.

Dados do autor para correspondência: Wagner Luis da Cruz Almeida – End: Travessa Chácara Mirineu, nº200, Condomínio Villa Paradiso, Casa 5, Feira de Santana- BA – CEP – 47071-776 email: wcalmeidapai@gmail.com

RESUMO

Objetivo:

Avaliar a acurácia e concordância entre o *clearance* de creatinina (CICr) medido na urina de 12h e a taxa de filtração glomerular (TFG) calculada pelas fórmulas *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD-4) e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), com e sem ajuste por raça/cor.

Métodos:

Foram usados dados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), em adultos (35-74 anos) de ambos os sexos. A creatinina sérica foi medida no sangue em jejum e creatinina urinária medida na urina de 12h coletada no período noturno. A concordância entre o CICr e a TFG calculada pelas fórmulas foi analisada pelo método de Bland-Altman. Análise de variância (ANOVA) de uma via com fator raça/cor foi usada para comparar médias da CrCl e da TFG calculadas com e sem ajuste por raça/cor. A significância estatística foi aceita para $p < 0.05$.

Resultados: Dos 15.105 participantes do ELSA-Brasil, 12.813 tiveram a coleta urinária de 12h validada. Os diagramas de Bland-Altman mostraram que as fórmulas e ClCr concordam entre si e têm melhor acurácia para TFG<90ml.min.1,73m² e que o ajuste por raça/cor aumenta a dispersão dos dados. Nesta faixa, ANOVA de uma via do ClCr com fator raça/cor mostrou semelhança entre grupos (p=0,27).

Conclusão:

MDRD-4 e CKD-EPI são fórmulas adequadas para rastreamento da doença renal crônica na população brasileira, sendo desnecessário o ajuste por raça/cor para o uso destes instrumentos, uma vez que a introdução do ajuste tanto em pretos, como em pretos e pardos, diminuiu a acurácia dos métodos.

Palavras-chave: *Taxa de Filtração Glomerular. Doença Renal Crônica. Testes de Função Renal. Creatinina.*

ABSTRACT

Objective:

To evaluate accuracy and agreement between creatinine clearance (ClCr) measured in 12-h urine and glomerular filtration rate (GFR) calculated by the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4) and the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formulas and with and without adjustment for race/color.

Methods:

Baseline data from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) in adults (35-74 years) of both genders were used. Serum creatinine was measured in fasting blood and urinary creatinine was measured in an overnight 12-hour urine collection. The agreement between the CrCl and the calculated GFR was analyzed by the Bland-Altman method. One-way analysis of variance (ANOVA) with race/color factor was used to verify differences between means of CrCl and GFR with and without correction for race/color. Statistical significance was accepted for $p < 0.05$

Results:

From 15,105 participants in the ELSA-Brasil, 12,813 had a validated urine collection. The Bland-Altman diagrams showed that formulas and CrCl agree with each other with better accuracy for $GFR < 90 \text{ mL}/\text{min} \times 1.73\text{m}^2$. The adjustment by race/color increased data dispersion. In this range, one-way ANOVA of CrCl with race/color factor showed similarity between groups ($p=0.27$).

Conclusion:

MDRD-4 and CKD-EPI are useful formulas for screening cases of chronic kidney disease, and correction by race/color, only in blacks or in black and brown subjects, proved to be unnecessary and reduced the reliability of the equations.

Keywords: Chronic Kidney Diseases, Glomerular Filtration Rate, Kidney Function Tests. Creatinine.

INTRODUÇÃO

O aumento da prevalência de doença renal crônica (DRC) na população mundial¹ e brasileira², tem motivado o desenvolvimento de métodos acessíveis para o seu rastreamento. A perda da função renal na DRC é irreversível e, desta forma, a detecção precoce é fundamental para acelerar o início do tratamento e retardar a perda da massa nefrônica restante³.

O indicador laboratorial mais acessível para o diagnóstico da DRC é a taxa de filtração glomerular (TFG) que expressa a quantidade estimada de néfrons funcionais⁴. O avanço da idade induz decréscimo de, aproximadamente, 6% da capacidade renal filtrante por década de vida. Essa perda pode ser acelerada por doenças crônicas, tais como hipertensão arterial e *diabetes mellitus*⁵. Atualmente, são considerados portadores de DRC os adultos com TFG persistente inferior a $60\text{mL}/\text{min} \times 1.73 \text{ m}^2$ ^{6,7}.

Diversos marcadores exógenos e potencialmente tóxicos têm sido testados para a medição da TFG, tais como a inulina⁸. Todavia, o alto custo e os riscos do procedimento invalidam o seu emprego no contexto clínico⁹. Por este motivo, esforços têm sido feitos na busca de marcadores endógenos da TFG, que aliem detecção segura com baixo custo¹⁰. Neste contexto, a concentração da creatinina sérica (*SCr*) tem sido o método mais utilizado clinicamente para avaliação preliminar da função renal¹⁰.

Todavia, apesar da creatinina ser detectada por um método acessível¹¹, sua concentração sérica é afetada pelo metabolismo muscular e hepático, tornando inadequada a mera associação entre a *SCr* e a função renal. Desta maneira, mesmo

considerando a secreção tubular do metabólito¹², o *clearance* de creatinina endógena (CICr) tem sido comumente utilizado na medida da TFG¹³. Para a quantificação do CICr, além dos dados de creatinina no soro e urina, é necessária a medição do fluxo urinário obtido pelo volume de urina produzido num intervalo de tempo conhecido¹³.

Apesar do emprego frequente do tempo de 24 horas (24h) como padrão para a coleta do volume urinário total, reduzindo a influência da variabilidade pontual da SCr no período¹⁴, já é demonstrado em literatura que a coleta em 12 horas (12h) é igualmente eficaz¹⁵. Por outro lado, longos períodos de coleta trazem considerável inconveniência para os pacientes além de perdas urinárias mais frequentes, comprometendo a validade da medida¹⁶.

Para mitigar estes problemas, diversas equações foram desenvolvidas visando estimar a TFG com uso da SCr, associada a outras variáveis de fácil obtenção como sexo, estatura, idade, peso e raça/cor¹⁷. Dentre estas equações, duas são extensamente empregadas no Brasil^{18,19}. A MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) foi desenvolvida inicialmente para auxiliar o estadiamento da DRC de pacientes com perda parcial da função glomerular, tendo sido adaptada para diversos conjuntos de variáveis²⁰ e cuja versão MDRD-4 é a mais comum no Brasil^{18,19} sendo definida por:

$$TFG = 175 \times SCr^{-1.154} \times idade^{0.203} \times 1.212 \text{ (somente em pretos)} \times 0.742 \text{ (somente no sexo feminino)}^{20}$$

Já a CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) foi testada primariamente em grupos populacionais homogêneos²¹, com maior acurácia em indivíduos saudáveis sendo expressa por²¹:

Sexo Masculino

$$TFG = C \times (SCr/0,9)^{\alpha} \times 0.993^{idade}$$

Onde $C=141$, exceto em pretos nos quais $C=163$; $\alpha=-0.411$ para $SCr<0,9\text{mg/dL}$ ou $\alpha=-1.209$ para $SCr\geq 0,9\text{mg/dL}$)

Sexo Feminino

$$TFG = C \times (SCr/0,7)^\alpha \times 0.993^{\text{idade}}$$

Onde $C=144$. Exceto em pretos nos quais $C=166$; $\alpha=-0.329$ para $SCr< 0,7\text{mg/dL}$) ou $\alpha=-1.209$ para $SCr\geq 0,7\text{mg/dL}$)

Além da SCr , ambas fórmulas empregam somente o sexo, a idade e raça/cor como variáveis de ajuste e são recomendadas pela Sociedade Brasileira de Nefrologia^{18,19}.

Apesar do uso difundido de MDRD-4 e CKD-EPI na população geral^{18,19,22}, não há estudos rigorosos em amostra robusta da população brasileira comparando a TFG medida pelo $CrCl$ com a TFG estimada por estas equações (TFG_{MDRD} e TFG_{CKDEPI}). Ademais, as duas equações empregam um multiplicador de correção por raça/cor que tem sido objeto de críticas, especialmente em países de população altamente miscigenada, tal como ocorre no Brasil²³. O objetivo deste trabalho foi o de verificar a acurácia e a concordância das equações MDRD-4 e CKD-EPI na estimativa da TFG em amostra robusta da população brasileira cujo $CrCl$ foi calculado a partir de coleta urinária de 12h. Além disso, verificou-se a adequação do ajuste por raça/cor nestas equações, para avaliar a sua aplicabilidade na população brasileira.

MÉTODOS

ELSA-Brasil: Recrutamento de Participantes

Neste estudo, foram usados dados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), empregando dados sociodemográficos, antropométricos, clínicos e laboratoriais. O ELSA-Brasil é um estudo de coorte multicêntrico com inclusão de 15.105 participantes, todos servidores públicos ativos ou aposentados de ambos os sexos, com idade compreendida entre 35 a 74 anos na linha de base (2008-2010)²³. O recrutamento foi feito em 5 universidades públicas (UFRGS, USP-SP, UFMG, UFES e UFBA) e uma instituição pública de pesquisa (Fiocruz/RJ). O tamanho amostral se baseou na estimativa de incidência de *diabetes mellitus* do tipo 2 e infarto agudo do miocárdio na população brasileira^{23,24}. O projeto foi divulgado nas instituições e 76% dos participantes se apresentaram como voluntários. Os demais voluntários foram recrutados ativamente para preenchimento de cotas para a formação de subgrupos igualitários por sexo, faixa etária e escolaridade, visando construir uma amostra robusta refletindo a diversidade demográfica da população brasileira²⁴. Todos os Comitês de Ética em Pesquisa das instituições participantes aprovaram o ELSA-Brasil e todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido²⁵.

Foi prevista uma coleta urinária de 12h no período noturno para todos os participantes. Para este artigo, foram excluídos participantes que não coletaram urina ou que coletaram a urina mas não tiveram a coleta validada segundo critérios descritos adiante^{24,26}.

Coleta de Dados

Os dados sociodemográficos foram coletados por entrevistadores devidamente treinados e certificados, conforme descrito anteriormente^{26,27}. A variável raça/cor, foi

obtida por autodeclaração dentre as opções: brancos, pretos, pardos, asiáticos, ameríndios e não declaração. No presente trabalho, as três últimas categorias foram reunidas num mesmo grupo denominado 'outros'. Dados de estilo de vida e histórico clínico foram observados neste estudo, principalmente para facilitar a compreensão de eventuais discrepâncias em algum resultado. As variáveis antropométricas (peso, estatura e circunferência da cintura) e a pressão arterial foram obtidos conforme métodos já publicados²⁸.

Exames Clínicos e Laboratoriais

Todos os exames laboratoriais, condutas e procedimentos foram rigorosamente padronizados, de acordo com normas internacionais e fizeram parte de um conjunto de manuais específicos do ELSA-Brasil. Todos os executantes passaram por treinamento, e o desempenho destes foi avaliado periodicamente para a concessão e renovação de certificados de capacitação nos procedimentos e nas rotinas do estudo²⁶.

Sangue venoso foi coletado por venopunção no antebraço em jejum de 10-14h, processado localmente para separação do soro, armazenado a -80°C e enviado para o Laboratório Central do ELSA (Hospital Universitário da USP/SP) para as análises de creatinina, glicose, colesterol total e frações, triglicerídeos e ácido úrico, dentre outras²⁹.

A coleta urinária de 12h no período noturno foi feita na véspera dos exames e todos os participantes receberam instruções detalhadas sobre o procedimento. A última eliminação de urina deveria ser feita o mais próximo possível das 19h. A partir deste

momento, toda a urina produzida deveria ser coletada em um frasco estéril, com volume de 2 L, sendo recomendado a realização da última coleta o mais próximo possível de 12h após a último esvaziamento urinário sem coleta^{24,28,29}. Toda a urina coletada era entregue na chegada do participante ao Centro de Pesquisa juntamente com os horários exatos de início e fim de coleta. O volume urinário total foi medido em proveta graduada com precisão de 10 mL e ajustado para 12h por interpolação, e o fluxo urinário calculado pela razão entre o volume urinário (mL) e o tempo de coleta (min). Uma alíquota de 5 mL foi separada, congelada a -80°C, e encaminhada para o Laboratório Central para as dosagens de creatinina, sódio, potássio e albumina. A dosagem de creatinina foi realizada pelo método de *Jaffé*¹¹. Foram validadas as urinas com coleta entre 10-14h, com volume superior a 250mL, sem relato de perda conforme anotação do diário e com excreção de creatinina ajustada para 12h que estivesse no intervalo de 7,2 a 16,8 mg/kg para homens e de 5,4 a 12,6 mg/kg para mulheres³⁰. O C_{ICr} foi calculado multiplicando-se o fluxo urinário (mL/min) pela razão entre as concentrações de creatinina (mg/dL) na urina e no soro, com ajuste para 1.73 m² de superfície corporal calculada pela fórmula de Dubois&Dubois³¹. A taxa de filtração glomerular (TFG) também foi calculada para cada participante segundo as equações MDRD-4 e CKD-EPI. Com o intuito de testar a acurácia das fórmulas com ou sem ajuste por raça/cor, foram criadas sete variáveis de TFG englobando o C_{ICr} e cada uma das equações: a) ajustadas somente para pretos; b) ajustadas para pretos e pardos; c) sem ajustes.

Análise Estatística

Os dados foram expressos como média e desvio padrão (DP) para variáveis contínuas ou como proporções e percentagens nas contagens. Testes de *Kolmogorov-Smirnov* e de *Levene* foram utilizados para avaliar a normalidade e a homogeneidade de variâncias, respectivamente. Foram realizados procedimentos *bootstrapping* com 1000

reamostragens para um intervalo de confiança (IC) de 95%, com uso do método *Bias Correct Accelerated* (Bca), visando corrigir eventual distribuição não paramétrica dos dados³². ANOVA de uma via com ajuste de *Welch* para o fator raça/cor foi empregada na análise de subgrupos (possível heterogeneidade de variâncias e grande diferença de tamanho entre subgrupos)³³. A análise de concordância entre o CrCl_i e as TFG calculadas por MDRD-4 e CKD-Epi (TFG_{MDRD} e TFG_{CKDEPI}) foi feita pelo diagrama de Bland-Altman³⁴. Nesta análise, métodos de medida da mesma variável são considerados concordantes entre si quando as diferenças entre eles se concentram no intervalo de $\pm 1,96DP$ em relação à média das diferenças. Esta média é o ponto central do intervalo de concordância (Icc), que tem os valores de $\pm 1,96DP$ como limites.

Toda a análise foi conduzida no software SPSS 20.0 (Chicago, IL, EUA) e a significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 15.105 participantes da linha de base do ELSA-Brasil (2008-2010), 2.292 deixaram de realizar a coleta de urina em 12h e/ou não atenderam a, pelo menos, um dos critérios de validação da coleta, totalizando 12.813 (53,3% mulheres) participantes com coleta validada, todos na faixa etária de 35-74 anos, com média de idade de 52 ± 9 anos sem diferença entre sexos ($p > 0,05$). Em relação à raça/cor autorreferida, 52,4% (N=6.714) se declararam brancos, 27,4% (N=3.510) pardos, 15,4% (N=1.973) pretos e 3,6% (N=616) outros.

Tabela 1 – Dados da TFG medida no ClCr em 12 h e estimada pelas equações MDRD-4 e CKD-EPI. ELSA-Brasil (2008-2010).

	<i>Medição e estimativa da TFG - Média ± desvio padrão</i>		
	Homens	Mulheres	Todos
ClCr	103,0 ± 21,9	98,4 ± 22,0	100,5 ± 22,1
*TFG _{CKD-EPI}	82,0 ± 14,5	82,3 ± 16,1	82,1 ± 15,4
**TFG _{CKD-EPI}	84,3 ± 17,3	87,7 ± 17,3	86,1 ± 16,9
***TFG _{CKD-EPI}	90,5 ± 18,0	90,8 ± 20,1	90,6 ± 19,1
*TFG _{MDRD4}	80,3 ± 14,3	78,7 ± 16,4	79,5 ± 15,5
**TFG _{MDRD4}	82,0 ± 16,0	83,3 ± 17,6	82,8 ± 16,9
***TFG _{MDRD4}	86,8 ± 17,5	85,3 ± 20,2	86,0 ± 19,0

Legenda:

- * Sem ajuste
- ** Com ajuste somente para pretos
- *** Com ajuste somente para pretos e pardos

Tendo em vista a procedência da amostra, a maioria dos participantes tinha escolaridade elevada (ensino superior = 53,7% e ensino médio completo = 34,0%). A proporção de participantes com sobrepeso³⁵ e obesidade³⁵ foi de, respectivamente, 41,2% e 21,1% e a proporção de indivíduos com baixo peso foi inferior a 1%³⁵. Havia ainda 35,2% de hipertensos³⁶ e 19,1% de diabéticos³⁷.

As médias de ClCr, TFG_{MDRD} e TFG_{CKDEPI} estão expressas na Tabela 1. Na análise de subgrupos por sexo, foi detectada diferença estatisticamente significativa em todas as

estimativas por fórmulas ($p < 0.05$) e no caso do ClCr o teste t de *Student* demonstrou igualdade entre médias [$t(12813) = 0,58$; $p = 0,45$]. Foi observado que as duas fórmulas subestimam o ClCr médio sendo que CKD-EPI tem resultados, em média, um pouco mais próximos do referencial.

Tabela 2 – ANOVA de Welch com uma via^A e fator raça/cor da TFG medida no ClCr de 12 h e estimada por MDRD-4 e CKD-EPI. ELSA-Brasil (2008-2010).

Amostra Completa N=12813 N=3896			TFG <90 mL.min.1,73m ²	
Método	Welch F	P	Welch F	P
ClCr	43,74	<0,01	1,98	0,27
* TFG _{MDRD4}	13,02	<0,01	13,17	<0,01
** TFG _{MDRD4}	355,86	<0,01	71,38	<0,01
*** TFG _{MDRD4}	950,30	<0,01	267,38	<0,01
* TFG _{CKD-EPI}	11,74	<0,01	10,63	<0,01
** TFG _{CKD-EPI}	954,19	<0,01	253,24	<0,01
*** TFG _{CKD-EPI}	2188,29	<0,01	701,94	<0,01

Legenda:

- * Sem ajuste
- ** Com ajuste somente para pretos
- *** Com ajuste somente para pretos e pardos

^A Com Bootstrapping de 1000 reamostragens e Bca

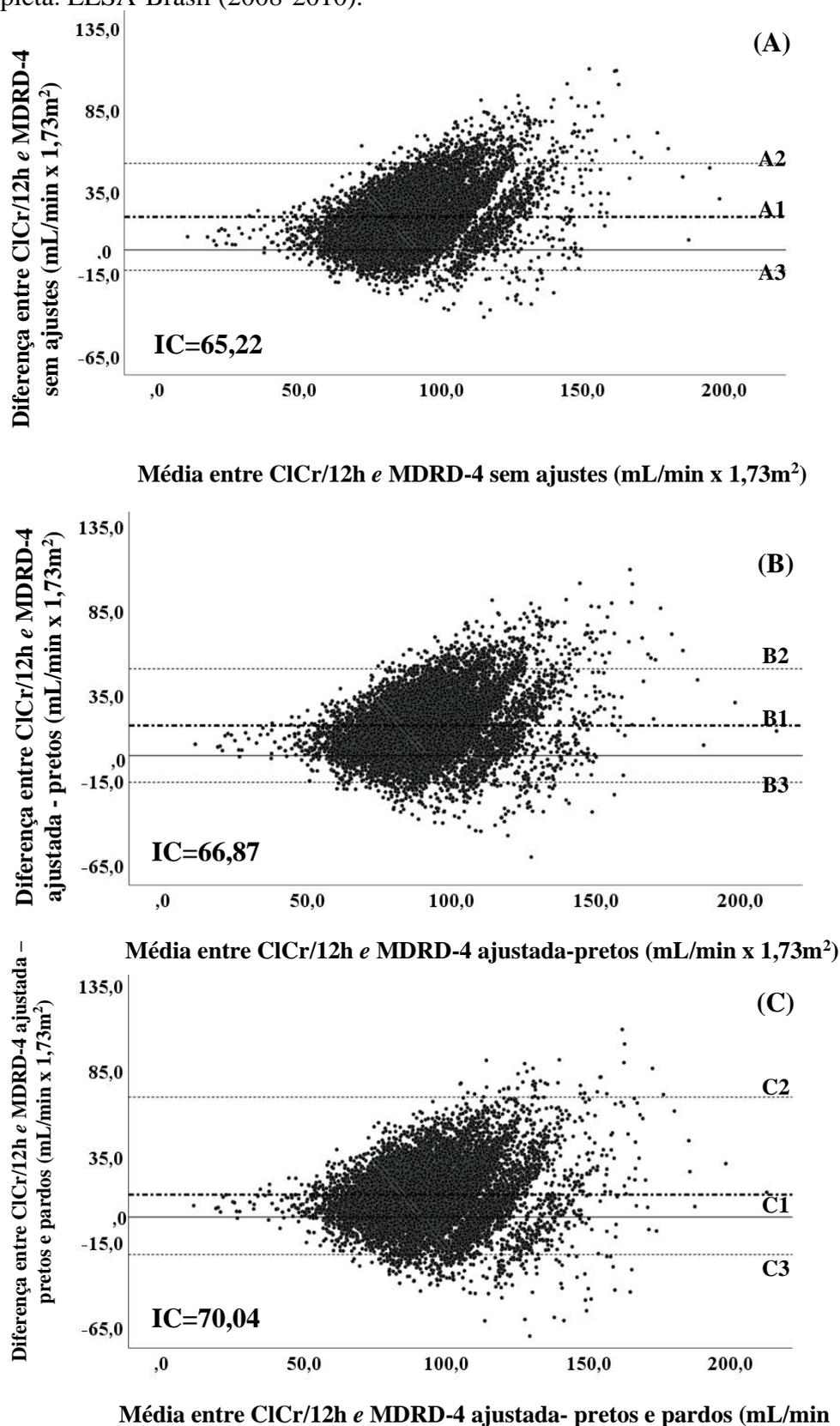
Avaliando todas as séries de dados de TFG, não houve aderência à normalidade no teste de *Kolmogorov-Smirnov* ($P < 0,05$), tampouco homogeneidade de variâncias pelo teste de *Levene*. Desta maneira, para a análise de subgrupos por raça/cor optou-se pela

técnica de *Bootstrapping* com 1000 reamostragens e uso da Bca. Por outro lado, tais subgrupos tinham tamanhos muito diferentes entre si e por isto, utilizou-se ANOVA de uma via com ajuste de *Welch* (Tabela 2).

Resumidamente, no conjunto completo dos dados não houve semelhança entre as variâncias dos grupos por raça/cor, considerando cada modalidade de expressão da TFG ($p < 0,01$ em todos os casos). Outra ANOVA de *Welch* com os mesmos parâmetros e reamostragens foi realizada em amostra reduzida, somente com os dados de ClCr inferiores a $90 \text{ mL/min.1,73m}^2$ ($N=3.896$). Desta vez, foi observada uma semelhança significativa entre os grupos por raça/cor no ClCr [*Welch* $F(3,3893)=1,30$; $p=0,27$]. Por outro lado, as variâncias nos subgrupos foram expressivamente menores para TFG_{MDRD} e $\text{TFG}_{\text{CKDEPI}}$ quando o ajuste por raça/cor foi ignorado, tanto na amostra completa [(MDRD- *Welch* $F=13,02$ sem ajuste (355,86 com ajuste em pretos); CKD-EPI – *Welch* $F=11,74$ sem ajuste (954,19 com ajuste em pretos)] quanto na amostra reduzida [MDRD- *Welch* $F=13,17$ sem ajuste (71,38 com ajuste em pretos); CKD-EPI- *Welch* $F=10,63$ sem ajuste (253,24 com ajuste em pretos)].

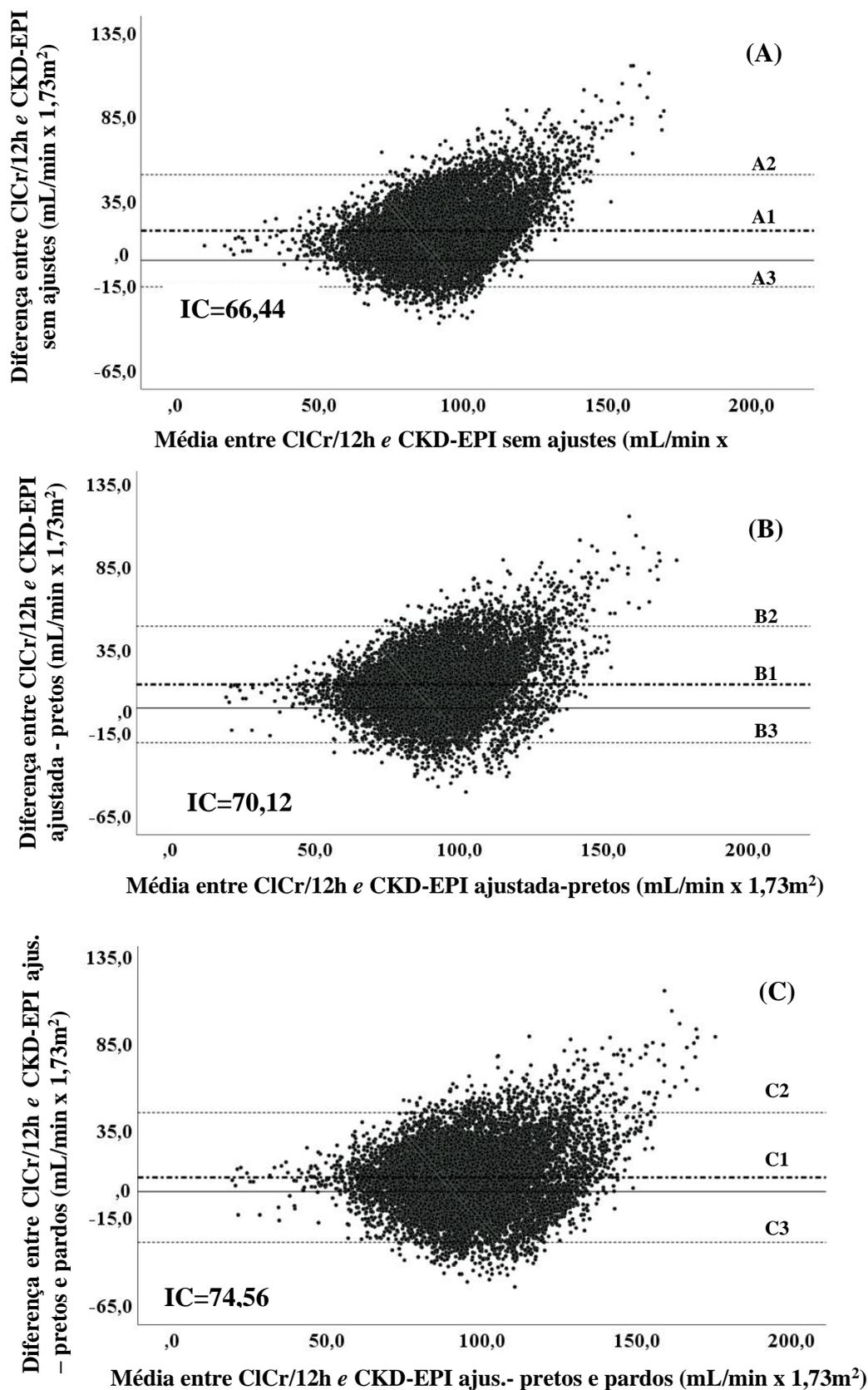
Os gráficos de concordância entre o ClCr e a $\text{TFG}_{\text{MDRD4}}$ na amostra completa são apresentados na Figura 1 (A, B e C) na presença e na ausência de ajuste por raça/cor. Os diagramas de Bland Altman indicam concordância aceitável entre o ClCr e $\text{TFG}_{\text{MDRD4}}$ visto que cerca de 95% das diferenças entre métodos em cada gráfico se concentram dentro dos limites de concordância ($\pm 1,96\text{DP}$ representado na legenda dos gráficos), com cerca de 5% de *outliers* ($n=597$ sem ajustes, 669 após ajustes em pretos e 671 após ajustes em pretos e pardos).

Figura 1– Concordância TFG medida em urina de 12h e estimada por MDRD-4 na amostra completa. ELSA-Brasil (2008-2010).



Legenda: A1, B1, C1: Médias das diferenças entre ClCr vs MDRD-4
 A2, B2, C2, A3, B3, C3 limites dos intervalos de concordância

Figura 2– Concordância TFG medida em urina de 12h e estimada por CKD-EPI na amostra completa. ELSA-Brasil (2008-2010).

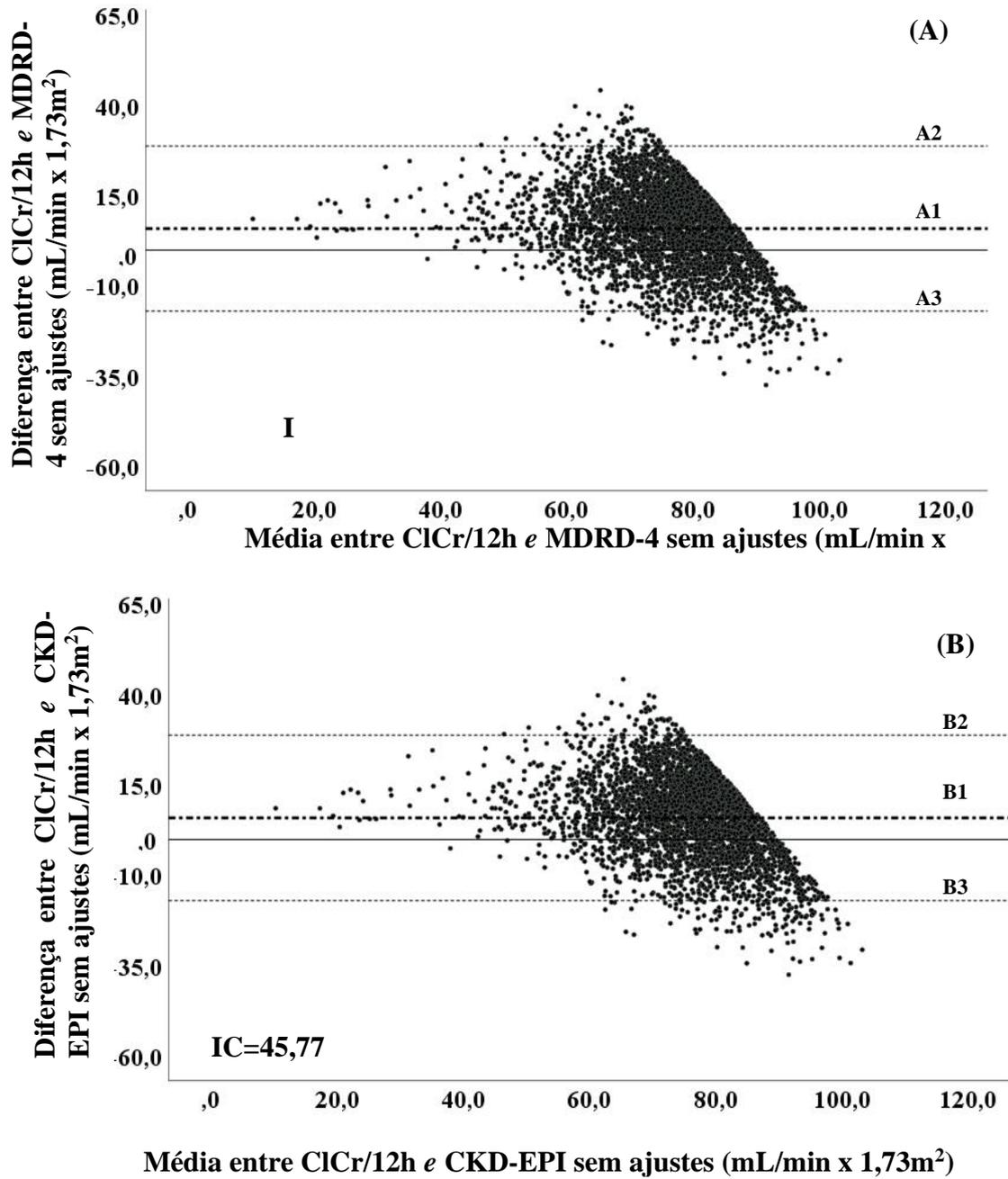


Legenda: A1, B1, C1: Médias das diferenças entre ClCr vs CKD-EPI
 A2, B2, C2, A3, B3, C3 limites dos intervalos de concordância

De modo semelhante, e ainda na amostra completa, os gráficos A, B e C da Figura 2 demonstram concordância entre ClCr e a $\text{TFG}_{\text{CKD-EPI}}$ com menos de 5% de *outliers* ($n=416$ sem ajuste, 489 após ajuste em pretos e 538 após ajuste em pretos e pardos). Salienta-se que no caso da CKD-EPI a proporção de *outliers* é menor em comparação à MDRD-4, com amplitudes dos Icc muito semelhantes, sugerindo uma precisão um pouco maior da CKD-EPI. Nas duas fórmulas, os gráficos mostram que há um viés de proporção com a subestimação da TFG, porém com impacto menor na CKD-EPI e que o ajuste por raça/cor aumenta a dispersão e diminui a concordância entre métodos. Observa-se ainda que a quase totalidade dos *outliers* situam-se em valores da TFG superiores a $90\text{mL}/\text{min}.1,73\text{m}^2$.

Com base nesta última constatação, a análise de concordância entre as fórmulas e o CrCl foi repetida no subgrupo com TFG reduzida, isto é, com $\text{ClCr} < 90\text{ mL}/\text{min}.1,73\text{m}^2$, ($N=3.896$, Figura 3). Ficou claro que, tanto para MDRD-4 (Fig.3, A,B,C) quanto para CKD-EPI (Fig.3, D,E,F), o emprego dos fatores de correção por cor da pele gerou um visível aumento da dispersão dos dados sem, contudo, comprometer a concordância entre métodos. Nas duas equações, no Icc calculado para este subgrupo amostral, os *ouliers* totalizaram pouco mais de 4% dos dados e persistiu o viés de proporção de subestimação dos resultados das fórmulas em relação ao CrCl . É notório ainda que as diferenças entre MDRD-4 vs. ClCr e entre CKD-EPI vs. ClCr tenderam a se concentrar nas proximidades da média das diferenças entre os métodos (A1, B1, C1).

Figura 3– Concordância entre a TFG medida em urina de 12h e estimada por MDRD-4 e por CKD-EPI sem ajustes com dados de CrCl<90 mL.min.1,73m². ELSA-Brasil (2008-2010).



Legenda: A1, B1 - Médias das diferenças
 A2, B2, A3, B3 Limites dos intervalos de concordância

,

DISCUSSÃO

O ELSA-Brasil incluiu servidores públicos de seis grandes centros urbanos em três regiões do Brasil, sendo incluídos tanto adultos sadios como portadores de morbidades frequentemente encontradas na população geral, tais como: obesidade, diabetes, hipertensão, dislipidemias e DRC, dentre outras²⁴, garantindo uma amostra de boa semelhança com a população brasileira da mesma faixa etária^{2,38,39}.

Observando as médias de valores de TFG medidos e estimados e considerando o ClCr como referencial, observa-se que as duas fórmulas subestimam a TFG, sendo que a CKD-EPI se aproxima um pouco mais do ClCr, independente do ajuste por cor da pele.

Os diagramas de Bland-Altman constituem um poderoso instrumento de comparação entre dois diferentes métodos de medida da mesma variável^{40,41}. Neste estudo, a análise de Bland-Altman sugere que as fórmulas concordam entre si, principalmente em valores de $\text{CrCl} < 90 \text{ mL/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ (faixa limítrofe para o alerta de estágios iniciais de DRC) independente da correção por raça/cor. Entendendo que as condutas e encaminhamentos dos pacientes são alterados, na prática clínica, conforme o seu enquadramento em determinado estágio da DRC por meio da TFG^{3,7}, o desempenho satisfatório das equações em níveis mais baixos de TFG é essencial para o seu emprego como ferramenta para o rastreamento da DRC na população geral, especialmente na atenção primária onde esta investigação é normalmente iniciada¹⁹. A análise específica dos *outliers* sinalizou que estes apresentaram IMC muito baixo e/ou valores de *SCr* muito elevados. Entretanto, o percentual de *outliers* foi relativamente pequeno, e concentrado principalmente nas faixas mais elevadas de TFG, não afetando as análises mais importantes. Os gráficos de Bland-Altman também sugerem que as fórmulas apresentam

boa validade para o subgrupo com função renal ainda mais comprometida ($\text{ClCr} < 60 \text{ mL/min} \times 1.73 \text{ m}^2$).

MDRD-4 e CKD-EPI foram desenvolvidas e validadas primeiramente em populações do hemisfério norte, e têm sido empregadas em diversos países com padrões diferentes de ancestralidade. Na constituição corpórea, é fato que indivíduos de pele negra tendem a apresentar maior massa muscular³⁸, tendendo a níveis superiores de SCr. Em populações muito miscigenadas, como a brasileira onde é alta a prevalência de indivíduos com forte ancestralidade africana (pretos e pardos)⁴², o questionamento em relação ao ajuste das equações em função da cor da pele é um quesito de suma importância⁴³. Conforme visto em outros trabalhos, já existe o entendimento de que esta correção deveria ser abolida⁴⁴. Entretanto, não há na literatura estudo robusto neste sentido feito na população brasileira. Portanto, até aqui essa recomendação é empírica, carecendo de comprovação factual que foi obtida com o presente estudo.

Analisando a amostra completa, ANOVA de uma via (com o fator cor da pele) das equações MDRD-4 e CKD-EPI demonstrou que a correção por raça/cor em pretos aumentou a variância entre grupos, sugerindo diminuição da acurácia das fórmulas, que foi ainda mais comprometida quando o ajuste foi aplicado também em pardos. No subgrupo com TFG abaixo de $90 \text{ mL.min}/1,73 \text{ m}^2$, ANOVA demonstrou semelhança estatisticamente significativa entre os grupos por raça/cor para o ClCr, além de maior homogeneidade das variâncias nas fórmulas MDRD-4 e CKD-EPI sem ajustes, em comparação as versões ajustadas. Resumidamente, o emprego do fator de correção aumentou a dispersão dos dados, prejudicando a homogeneidade das variâncias entre os grupos por raça/cor. Mesmo ponderando as limitações do método fotolorimétrico para detecção da creatinina¹¹, ANOVA do ClCr faz sugerir de modo inequívoco que não há

diferenças significativas no metabolismo da creatinina que justifiquem um tratamento diferencial entre indivíduos quanto ao quesito cor da pele.

Considerando que quando se aplica o ajuste por raça/cor, o valor calculado pelas fórmulas é incrementado em torno de 20%, fica claro o prejuízo ao diagnóstico da DRC em indivíduos de pele negra, quer seja pela geração de falsos positivos, quer seja por erros no enquadramento em determinado estágio de DRC. Resultados já publicados do ELSA-Brasil sugerem a supressão dos ajustes por raça/cor para MDRD e CKD-EPI pela falta de evidência de impacto desta variável na *Scr* e, conseqüentemente na identificação da DRC⁴⁴. Adicionalmente, a imprecisão da determinação da raça/cor (autodeclaração ou observação subjetiva do profissional de saúde)⁴⁵ aumenta ainda mais o risco de erros de diagnóstico e estadiamento da DRC, principalmente dentre os pardos.

Este trabalho tem algumas limitações. Conforme esperado em estudos desta natureza, problemas na coleta urinária de 12h levaram a uma perda de cerca de 15% dos participantes, a maioria deles (cerca de 60%) por não atender aos critérios de excreção de creatinina ajustada pelo peso corporal. A coleta no período noturna visou reduzir essas perdas quando comparadas a outros estudos com coleta urinária de 24 h⁴⁶. Cabe destacar que estudo prévio realizado em nosso grupo de pesquisa mostrou similaridade entre o ClCr medido na coleta urinária de 12h noturna e a de 24h. Assim, mesmo considerando as perdas, a amostra foi suficientemente robusta para subanálises. Adicionalmente, essa perda não levou a viés de amostragem, ou seja, as características sociodemográficas do grupo excluído não diferiram em relação ao grupo incluído nesta análise. Outra limitação foi a natureza da variável raça/cor que neste caso foi obtida por autodeclaração, e cuja resultante depende muito do contexto local⁴⁵, o que pode gerar distorções em um estudo

multicêntrico, como o ELSA-Brasil. Porém, a caracterização sociodemográfica da amostra sinaliza que a proporção de distribuição por raça/cor na amostra foi semelhante aos dados da população geral brasileira⁴³.

Em face aos resultados, e considerando as limitações, conclui-se neste trabalho que na população estudada, as equações MDRD-4 e CKD-EPI mostraram bom desempenho na estimativa da TFG concordando com o ClCr, sendo válidas para estimativa da filtração glomerular no contexto clínico. A acurácia das fórmulas para estimar o ClCr foi maior para filtração glomerular $<90\text{mL}/\text{min}.1,73\text{m}^2$, sinalizando a sua utilidade no rastreamento da DRC em estágios iniciais e no acompanhamento de pacientes com DRC mais avançada. Por fim, os dados sugerem fortemente que o ajuste das equações pela cor da pele é desnecessário dada a inexistência de diferença significativa mediada por raça/cor na excreção de creatinina. Além disso, o seu uso é desaconselhável por aumentar a dispersão dos dados, o que reduz a acurácia presumida das fórmulas.

REFERÊNCIAS

1. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2020; 395(10225): 709–733.
2. Marinho AWGB, Penha AP, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad Saúde Coletiva* 2017; 25(3): 379–388
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease 2012; 3:1–150

4. Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner D. How to assess glomerular function and damage in humans, *J Hypertens* 1999; 17(3):309-317
5. Kanzaki G, Tsuboi N, Shimizu A, Yokoo T. Human nephron number, hypertension, and renal pathology. *Anat Rec* 2020; 303:2537–2543
6. Vidal-Petiot E, Flamant M, Mesure et estimation du filtration glomérulaire. *Néphrol Ther* 2017; 13(7): 560—568
7. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative KDOQI. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*, v. 49, n. 2 Suppl 2, p. S12-154, fev. 2007
8. Smith HW. The reliability of inulin as a filtration marker. *The Kidney: Structure and Function In Health and Disease. Oxford University Press* 1951; 231–238
9. Salgado JV, Neves FA, Bastos MG, França AK, Brito DJ, Santos EM et al. Monitoring Renal Function: Measured and Estimated Glomerular Filtration Rates – a Review. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43(6): 528–536
10. Horio M. Assessment of renal function – Up-to-date. *Clin All-Round* 2006; 55: 1203–1208
11. Delanghe JR, Speeckaert MM. Creatinine determination according to Jaffe –what does it stand for? *NDT Plus* 2011;4:83–6.
12. Suchy-Dicey AM, Laha T, Hoofnagle A, Newitt R, Sirich TL, Meyer TW et al. Tubular Secretion in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(7): 2148–2155

13. Shabaz H, Gupta M. Creatinine Clearance. *StatPearls*. Treasure Island (FL): 2020
14. Côté AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, Dadelzen P, Magee LA. The 24-Hour Urine Collection: Gold Standard or Historical Practice? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(6): 625.e1-625.e6
15. Silva ABT, Molina MDCB, Rodrigues SL, Pimentel EB, Baldo MP, Mill JG. Correlação entre a depuração plasmática de creatinina utilizando urina coletada durante 24 horas e 12 horas. *Braz J Nephrol* 2010; 32(2): 2148–2155
16. Jędrusik P, Symonides B, Gaciong Z. Estimation of 24-Hour Urinary Sodium, Potassium, and Creatinine Excretion in Patients with Hypertension: Can Spot Urine Measurements Replace 24-Hour Urine Collection? *Pol Arch Int Med* 2019; 129(7–8): 506–515
17. Musso CG, Álvares-Gregori, Jauregui J, Macias-Nunez JF. Glomerular Filtration Rate Equations: A Comprehensive Review. *Int Urol Nephrol* 2016; 48(7):1105–1110
18. Bastos MG, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *Braz J Nephrol* 2011; 33(1): 93–108
19. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. Brasília, DF; 2014 [cited 2018 Dec 12]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_clinicas_cuidado_paciente_renal.pdf
20. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Yaping LZ, Hendriksen S et al. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study

- Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2006; 145(4): 247–254
21. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9): 604–612
22. Malta DC, Machado IE, Pereira CA, Figueiredo AW, Aguiar LK, Almeida WS et al. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol* 2019; 22(suppl 2): pE190010.SUPL.2
23. Aquino, EML, Araujo MJ, Almeida MCC, Conceição P, Andrade CR, Cade NV, et al. Recrutamento de participantes no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto. *Rev Saude Publica* 2013; 47(Supl 2):10-8.
24. Aquino, EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. *American Journal of Epidemiology*, v. 175, n. 4, p. 315–324, 15 fev. 2012.
25. Aquino EML, Vasconcellos-Silva PR, Coeli CM, Araújo MJ, Santos SM, Figueiredo RC, et al. Aspectos éticos em estudos longitudinais: o caso do ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica* 2013; 47(Supl 2):19-26.
26. BENSENOR IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP, Felisbino-Mendes M, Caetano EI et al. Rotinas de organização de exames e entrevistas no centro de investigação ELSA-Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 47, p. 37–47, jun. 2013.

27. CHOR D, Alves MGM, Giatti L, Cade NV, Nunes MA, Molina MDCB et al. Questionnaire Development in ELSA-Brasil: Challenges of a Multidimensional Instrument. *Revista de Saúde Pública*, v. 47, p. 27–36, jun. 2013.
28. Mill JG, Bensenor IM. Aferições e exames clínicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica* 2013; 47(Supl 2).
29. Fedeli, LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC et al. Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 47, p. 63–71, jun. 2013. Forbes GB, Bruning GJ. Urinary Creatinine Excretion and Lean Body Mass. *Am J Clin Nutrit* 1976; 29(12):1359–1366
30. Dubois D, Dubois EFA. Formula to Estimate the Approximate Surface Area If Height and Weight Be Known. 1916. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif.), v. 5, n. 5, p. 303–311; discussion 312-313, out. 1989.
31. Haukoos JS, Lewis RJ. Advanced statistics: Bootstrapping confidence intervals for statistics with “difficult” distributions. *Academic Emergency Medicine*, 2005 12, 360-365.
32. Field A. *Discovering Statistics Using SPSS*. SAGE. Londres-GBR, 5ª Ed. 2018.
33. Bland JM, Altman D. Statistical Methods for Assessing Agreement Between Two Methods of Clinical Measurement. *The Lancet* 1986; 327(8476): 307–310
34. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data: overweight and obesity, 2016 [Internet] World Health Organization; Geneva: 2016. [cited 2020 Mar 6]. Available from: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en.

35. BRASIL. Ministério da Saúde. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VII Diretriz brasileira de hipertensão arterial. Vol. 107, n. 3, Sup. 3, Set., 2016
36. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, v. 1, n. 1, p. 8-16, 2015. Disponível em: http://care.diabetesjournals.org/115publicaç/38/Supplement_1/S8
37. Szwarcwald CL, Malta DC, Pereira CA, Vieira MLPV, Conde WL, Souza Jr. PRB et al. Pesquisa nacional de saúde no Brasil: concepção e metodologia de aplicação. *Ciêns Saúde Coletiva* 2014; 19(2): 333-42
38. Theme Filha MM, Souza Júnior PRB, Damacena GN, Szwarcwald CL. Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e associação com autoavaliação de saúde: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev. Bras. Epidemiol* 2015; 18(Supl. 2):83-96
39. LS, Commins JM, Moler JE, Willett W, Tinker LF, Subar AF, Spiegelman D, Rhodes D, Potischman N, Neuhouser ML, Moshfegh AJ, Kipnis V, Arab L, Prentice RL. Pooled results from 5 validation studies of dietary self-report instruments using recovery biomarkers for potassium and sodium intake. *Am J Epidemiol* 2015 Apr 1;181(7):473-87
40. Krouwer JS and Cembrowski GS. A Review of Standards and Statistics Used to Describe Blood Glucose Monitor Performance *J Diabetes Sci Technol* 2010;4(1):75-83
41. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2010: características da população e dos domicílios – resultados do universo. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

42. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, Chor D, Griep RH, Vidigal PG, Ribeiro AL, Lotufo PA, Mill JG. Chronic Kidney Disease among Adult Participants of the ELSA-Brasil Cohort: Association with Race and Socioeconomic Position. *J Epidemiol Community Health* 2016; 70(4): 380–389
43. Inker, LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *New England Journal of Medicine*, 2021, 385(19). P.1737-1749
44. Chor D, Pereira A, Pacheco AG, Santos RV, Fonseca MJM, Schmidt MI, Duncan BB, Barreto SM, Aquino EML, Mill JG, Molina MDCB, Giatti L, Almeida MCC, Bensenor, I, Lotufo PA . Context-dependence of race self-classification: Results from a highly mixed and unequal middle-income country. *PloS One* 2019; 14(5): e0216653
45. Molina MCB, Cunha RS, Herkenhoff FL, Mill JG. Hypertension and salt intake in an urban population. *Rev Saúde Publica* 2003; 37(6): 743-50

5.3- ARTIGO 3 – CÁLCULO DA IDADE RENAL A PARTIR DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA PELA FÓRMULA CKD-EPI

CÁLCULO DA IDADE RENAL A PARTIR DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA PELA FÓRMULA *CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY COLLABORATION*

Calculation of Kidney Age from Glomerular Filtration Rate Estimated by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula

Wagner Luis da Cruz Almeida^{1,2}*, José Geraldo Mill²

RESUMO

Objetivo: Desenvolvimento de uma equação para a idade renal calculada (IRC) a partir da estimativa da taxa de filtração glomerular pela equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) em adultos.

Material e Métodos: Foram usados dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais, além da taxa de filtração glomerular (TFG) de adultos (N=272) entre 18 e 67 anos, recrutados a partir de uma amostra domiciliar de Vitória, ES. Para cálculo da idade renal (em anos) foi usada como referência a equação $[(1/0,9)+(105-TFG)+40]$. Critérios para doadores renais vivos foram adotados para identificar a subamostra saudável (N=166). Métodos de regressão foram usados para se estimar a IRC. A significância estatística foi estabelecida em 0,05.

Resultados: O declínio da TFG foi estimado em 0,76 ml/min.1,73m²/ano de vida, a partir dos 27 anos na subamostra saudável. Os dados demonstram superioridade

¹ Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador-BA. *E-mail: wlc Almeida@yahoo.com.br

² Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória – ES

média da IRC em relação à idade cronológica na população de idade acima a 50 anos, estando em conformidade com a literatura.

Conclusões: A fórmula adaptada para cálculo da IRC foi expressa como: $IRC = [(1/0,76^*) * (115,4 - \text{CKD-EPI}) + 27]$ com resultado expresso em anos e comparável com a idade, sendo portanto uma informação acessível ao público geral. Sua eficácia deve ser testada em outros estudos com amostras mais robustas.

Palavras Chave: *Taxa de Filtração Glomerular. Testes da Função Renal. Idade Renal*

CALCULATION OF KIDNEY AGE FROM THE GLOMERULAR FILTRATION RATE ESTIMATED BY THE CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY COLLABORATION FORMULA

ABSTRACT

Objective: To establish a rate of decline in renal function in a healthy population sample and use it as a parameter in an equation to obtain calculated renal age (IRC) and comparison with age at life.

Methods: Sociodemographic, clinical and laboratory data were used, in addition to the glomerular filtration rate (GFR) of randomly recruited adults between 18 and 67 years of age, from Vitória-ES. For IRC calculation, the equation $[(1/0.9) + (105 - \text{GFR}) + 40]$ was used as reference. Criteria for living kidney donors were adopted to delimit the healthy subsample. Statistical significance was set at 0.05.

Results: 272 volunteers had validated samples. The decline of GFR was estimated at $0.76 \text{ ml/min.1.73m}^2$ from the age of 27 in the healthy subsample. Data shows an average superiority of IRC over age in the population aged over 50 years. 38 cases of difference between IRC and age (KCD) greater than 20 years were found in the complete sample.

Conclusions: The adapted formula for calculating the IRC was expressed as: $\text{IRC} = [(1/0.76^*) * (115.4 - \text{CKD-EPI}) + 27]$ with a result described in years and comparable with the age, therefore information accessible to the general public. Its effectiveness must be tested in further studies with more robust samples.

Keywords: *Glomerular Filtration Rate. Kidney Function Tests. Kidney Age*

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é considerada um problema de saúde pública de proporção global^{1,2}. A perda da função renal é inerente ao avanço da idade dado que, em média, 6% da capacidade filtrante é perdida por década de vida a partir dos 30 anos^{3,4}. Esse processo é irreversível e decorre de degeneração da massa nefrônica, sendo

potencializado na presença de outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) tais como diabetes e hipertensão^{5,6}, demandando o uso de métodos simples e acessíveis para o rastreamento da DRC em seus estágios iniciais^{3,6}.

A massa de néfrons funcionantes pode ser determinada a partir da medida do clearance da creatinina (ClCr) endógena⁷. Este método, entretanto, exige a coleta urinária por tempo pré-fixado, sendo a coleta de 24 horas (h) considerada com padrão-ouro⁸. Dadas as dificuldades deste procedimento, a dosagem da creatinina sérica (SCr) para estimativa da TFG com uso de fórmulas tem sido usada como principal marcador para rastreamento da DRC na atenção primária à saúde⁹ devido ao seu baixo custo¹⁰. Um grande número de fórmulas tem sido proposto para se estimar o ClCr a partir de uma medida única da SCr e de outras variáveis de fácil obtenção como sexo, idade e peso¹¹. Dentre essas fórmulas destaca-se a *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*¹² que tem sido explicitamente recomendada para a prática clínica brasileira⁹. Esta foi criada e testada em grupos homogêneos distribuídos por sexo e idade, tem maior confiabilidade em indivíduos saudáveis¹² e expressa com boa aproximação a taxa de filtração glomerular (TFG) que reflete a massa de néfrons filtrantes^{7,8}.

A DRC é diagnosticada no adulto com $TFG < 60 \text{ mL/min} \times 1.73 \text{ m}^2$ por período superior a 3 meses^{3,6,9}. A DRC tem sido classificada em estágios pelos valores da TFG, sendo que os primeiros níveis de alerta ocorrem em presença de $TFG < 90 \text{ mL/min} \times 1.73 \text{ m}^2$ em indivíduos assintomáticos³. Este perfil assintomático em quadros iniciais é comum a diversas DCNTs¹³, o que não favorece a adesão individual a esquemas de tratamento farmacológico¹⁴ ou não-farmacológico¹⁵.

No caso da DRC, para além da eventual terapia medicamentosa requerida em estágios avançados¹⁴, é imprescindível que exista da parte do indivíduo a adoção de um modo de vida saudável, favorecendo a preservação da massa nefrônica, incluindo a redução do consumo de sal, controle da pressão arterial e dos níveis glicêmicos, prática de exercícios físicos e controle da obesidade^{15,16}. Para tanto, é necessário que o indivíduo assuma uma postura proativa quanto aos cuidados com a saúde renal^{17,18,19} a partir do recebimento informações claras a respeito do *status* da função renal e alertas sobre eventuais anomalias^{20,21}.

No rastreamento da DRC, a TFG é a informação laboratorial mais importante. Entretanto, este termo é de difícil compreensão para o público em geral²², principalmente em populações de baixa escolaridade. Com valores expressos em ' $\text{mL/min} \times 1.73 \text{ m}^2$ ', a menção à TGF de modo destituído de uma clara compreensão do seu significado pode

gerar perda de qualidade da transmissão desta informação que é muito útil ao paciente²⁰⁻²². Assim, a possibilidade de transformar a TFG em um número que expresse a idade renal calculada (IRC), permitindo a sua comparação com a idade cronológica, poderia constituir um modo de compreensão mais simples e benéfico ao processo transmissão da informação ao paciente sobre o funcionamento renal²³. A comparação da IRC com a idade cronológica permite uma identificação mais clara de processos de aceleração de senescência renal e suas eventuais consequências. Adicionalmente, a TFG *per se* é insuficiente para o rastreamento da DRC presente ou potencial, visto que esta depende fundamentalmente da idade^{23,24}.

Uma iniciativa relevante para cálculo da idade renal foi proposta recentemente, utilizando a TFG calculada por CKD-EPI com dados obtidos em metanálise envolvendo 5482 voluntários^{24,25}, onde foi calculada uma média referencial da TFG nos indivíduos saudáveis da amostra para a estimativa de declínio anual natural (por envelhecimento) a partir dos 40 anos. A análise possibilitou a criação de uma função linear que estima o IRC, expressa em anos, e de outra fórmula de cálculo da senescência renal cronológica (KCD) pela subtração entre IRC e idade²⁴. As duas fórmulas foram empregadas em outra amostra composta por voluntários de idade superior a 60 anos com o objetivo de avaliar o potencial preditivo da KCD20 (índice atribuído a indivíduos com KCD superior a 20 anos) para risco de morte ou de eventos cardiovasculares relacionados à disfunção renal²⁴.

Em 2015 foi realizado estudo em Vitória (ES) para validar as equações de Tanaka e Kawasaki na estimativa do consumo de sal em adultos a partir da relação sódio/creatinina na urina casual em comparação à coleta urinária padrão de 24h²⁶. Neste artigo, os dados deste estudo foram utilizados com o objetivo de estabelecer a taxa de declínio da função renal em indivíduos saudáveis e usá-la como parâmetro na adaptação da equação de cálculo da IRC para a população do estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

Recrutamento e orientação para coleta urinária

Entre agosto e outubro de 2015 foi selecionada uma amostra estratificada de adultos (18-69 anos) residentes em Vitória²⁶. Foram sorteados 20 setores censitários da cidade e, em cada setor, 20 residências foram visitadas por auxiliares de pesquisa previamente treinados e um morador foi recrutado seguindo preenchimento de quotas (50% por sexo e 20% para cada década de idade) em cada setor censitário. O tamanho amostral (N = 400) foi determinado para que se obtivesse ao final estudo um mínimo, 25 indivíduos de cada sexo por década de idade. Dos 396 residentes convidados, 30 não compareceram para os exames e outros 36 não realizaram a coleta de urina de 24h, permanecendo 330 indivíduos com distribuição por sexo e faixa etária similar à amostra planejada²⁶.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES, Protocolo nº 201.110). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) no domicílio, onde também foram coletados os dados sociodemográficos e os hábitos de vida. Após a entrevista foi agendado o dia para a coleta urinária de 24h e a realização dos exames clínicos e laboratoriais no Hospital Universitário da UFES (HUCAM). Os participantes foram orientados a manter os hábitos alimentares e medicamentos de uso contínuo. No dia anterior à realização dos exames, os participantes deveriam manter jejum a partir das 20h, abster-se do consumo álcool e de atividades físicas vigorosas²⁶.

Exames Clínicos e Laboratoriais

No dia dos exames os participantes compareceram em jejum para coleta de sangue para dosagens bioquímicas (glicemia, creatinina, triglicerídeos, colesterol total e frações) com kits comerciais e realização de exames antropométricos (peso e estatura), aferição da pressão arterial e registro de eletrocardiograma. Cada participante foi instruído a esvaziar a bexiga ao acordar e a anotar em formulário próprio a hora exata do procedimento, marcando assim o início da coleta de 24h e, em seguida, dirigir-se ao HUCAM. No hospital, após conferência do horário do esvaziamento vesical foi feita a coleta de sangue em jejum. Em seguida, foram obtidas as medidas antropométricas e a pressão arterial (método oscilométrico, Onrom765CP, Japão). Demais procedimentos de coleta da amostra urinária de 24h, além dos critérios de validação foram elucidados previamente²⁶. Após a validação, a amostra final do estudo foi composta por 272 adultos.

Além de SCr e CrCl que se relacionam mais diretamente com este trabalho, os demais dados relativos aos exames clínicos e laboratoriais foram usados para caracterização da amostra total e para determinar a subamostra de indivíduos saudáveis. Neste trabalho, foram considerados saudáveis todos indivíduos aptos como doadores renais vivos, tendo como base os *guidelines* nacionais e internacionais^{27,28} com adaptações. Estes protocolos selecionaram, na prática, aqueles participantes com estado de saúde preservado em relação aos principais fatores de risco para DRC^{27,28}. Desta maneira, foram excluídos da amostra saudável os participantes com²⁷⁻²⁹: índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² (obesos); hipertensão autodeclarada ou uso de anti-hipertensivos ou pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg (hipertensos); diabetes autodeclarada ou uso de insulina e/ou hipoglicemiante oral ou glicemia de jejum >125 mg/dL; relato de neoplasias malignas ativas ou em remissão e colesterol total >200 mg/dL²⁷⁻²⁹.

Fórmulas para Cálculo da Idade Renal

A CKD-EPI¹² é uma das fórmulas mais utilizadas para estimar a TFG e realizar o rastreamento de indivíduos com DRC⁹. Esta fórmula foi escolhida para estimar a TFG, tanto no estudo referencial²⁴ quanto neste trabalho, por conta de ter sido desenvolvida e validada em população saudável¹².

A CKD-EPI foi validada com sucesso na mesma amostra deste artigo³⁰ por meio de análise de concordância com o CrCl em 24h, sendo que o seu desempenho foi superior sem o uso do fator de correção para raça/cor, corroborando outros achados em literatura que também sinalizam que este ajuste deve ser ignorado³¹. Desse modo, a fórmula CKD-EPI foi expressada¹²:

Sexo Masculino

$$\text{TFG} = 141 \times (\text{SCr}/0,9)^\alpha \times 0,993^{\text{Idade}}$$

$$\text{Onde: } \alpha = -0,411 \text{ para } \text{SCr} < 0,9 \text{mg/dL ou } \alpha = -1,209 \text{ para } \text{SCr} \geq 0,9 \text{mg/dL} \quad (1)$$

Sexo Feminino

$$\text{TFG} = 144 \times (\text{SCr}/0,7)^\alpha \times 0,993^{\text{Idade}}$$

$$\text{Onde: } \alpha = -0,329 \text{ para } \text{SCr} < 0,7 \text{mg/dL) ou } \alpha = -1,209 \text{ para } \text{SCr} \geq 0,9 \text{mg/dL) } \quad (2)$$

A partir do estudo de referência²⁴ foi usada a equação de IRC:

$$\text{IRC} = [(1/0,9) + (105 - \text{CKD-EPI}) + 40] \quad (3)$$

Nesta equação, o aditivo '40' corresponde à idade referencial de início do declínio efetivo da função renal nos grupos populacionais saudáveis (considerados como doadores renais vivos) agrupados em metanálise, servindo como 'marco 0' para cálculo da idade renal²⁴. Já o fator '0,9' corresponde à queda média da TFG por ano de vida a partir da idade referencial, ao passo que '105' corresponde à média da TFG calculada nos indivíduos saudáveis aos 35 anos (pacientes mais jovens do estudo), presentes na metanálise que embasou o trabalho anterior²⁵.

Finalmente, foi calculado o índice *Kidney/Age Chronological/Age Difference* (KCD) oriundo do estudo referencial²⁴ e calculado pela fórmula $\text{KCD} = \text{IRC} - \text{Idade cronológica}$, em anos (4).

Análise Estatística

Os dados foram expressos como média e desvio padrão (DP) para variáveis contínuas ou como proporções e percentagens nas contagens, com os respectivos intervalos de confiança de 95%. A aderência à distribuição normal foi checada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*.

A associação entre os valores de CKD-EPI, IRC, KDC e idade foram determinados pelos coeficientes de correlação de *Pearson* na subamostra de indivíduos saudáveis e na amostra completa. No caso do par 'CKD-EPI vs idade', uma regressão linear simples foi realizada para identificar a intensidade do declínio da função renal em participantes saudáveis. Para melhor observação gráfica dos dados de IRC, foi criada uma variável categórica 'faixa etária' com intervalos de 10 anos. Foram empregados o teste t

de *Student*, ANOVA de uma via com teste *post hoc Bonferroni* e o teste chi-quadrado (X^2).

A análise estatística foi conduzida no software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS 20.0, Chicago, IL, EUA) e a significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra as características sociodemográficas e clínicas da amostra completa (N=272) e da subamostra saudável (N=166). Foi detectada semelhança estatisticamente significativa entre a amostra completa e a subamostra saudável em relação à média do peso ($p=0,05$) e estatura ($p=0,33$), ao passo que houve diferença significativa entre grupos em relação à média de idade ($p < 0,0001$).

Nos subgrupos por raça/cor (Tabela 1), não houve diferença significativa na proporção de indivíduos saudáveis na comparação com a amostra completa [$X^2(4)=1,02$; $p=0,904$], ao passo que houve diferença significativa somente nos grupos com tempo de escolaridade acima dos 9 anos, os quais correspondem a mais de 70% tanto da população amostral completa quanto da subamostra sadia ($p=0,15$). Considerando aspectos clínicos, existe diferença significativa entre a amostra completa e a população saudável em relação a glicemia em jejum [$t(270)=4,78$; $p < 0,001$] e à pressão arterial sistólica [$t(270)=5,54$; $p=0,03$], não ocorrendo diferenças significativas nos demais parâmetros ($p > 0,05$ em todos os casos). Nos critérios para doadores renais vivos, na amostra completa havia 23,5% (N=64) obesos, 31,2% hipertensos (N=86), 7,0% (N=19) diabéticos e 23,2% (N=63) portadores de hipercolesterolemia. Após a aplicação dos critérios de exclusão, a amostra saudável foi composta por 166 indivíduos (50,6% homens) e com distribuição proporcionalmente maior de indivíduos mais jovens (38,5% dos 18 aos 32 anos, 28,9% dos 33 aos 44 anos, 19,2% dos 45 aos 56 anos e 13,4% dos 57 aos 69 anos) na comparação com a amostra completa.

Tabela 1 - Características clínicas e sociodemográficas da amostra total e da subamostra de indivíduos saudáveis, Vitória-ES, 2015

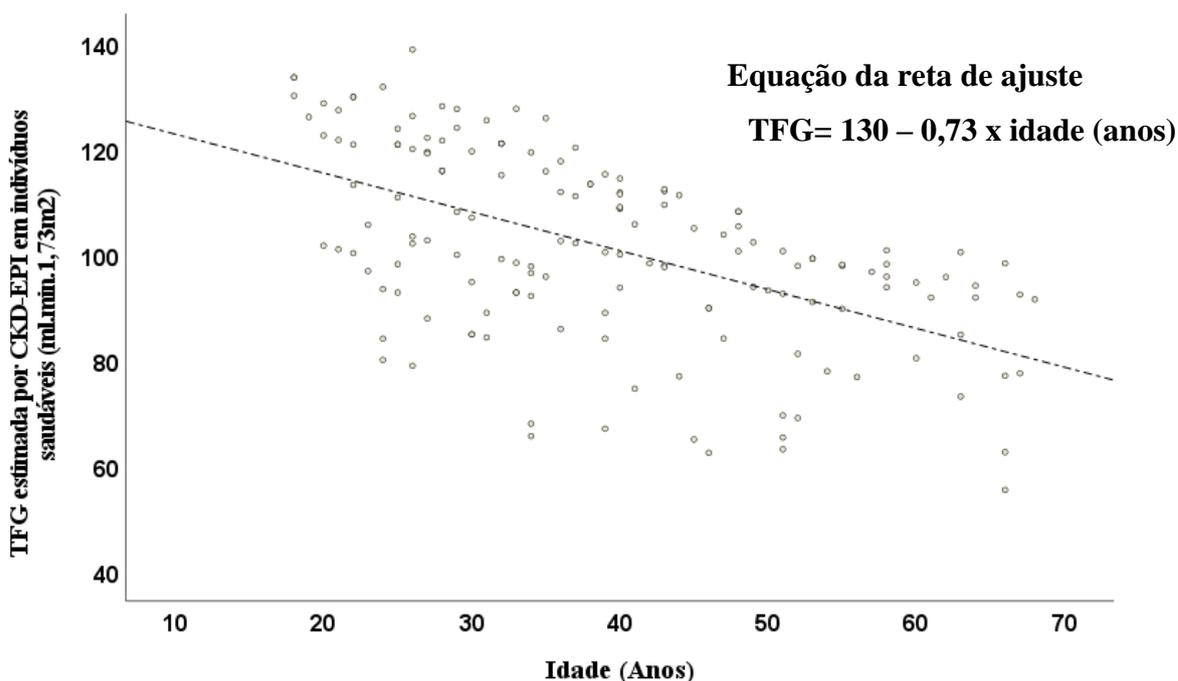
Variáveis	Amostra completa	Amostra Saudável
N(%) ^a	272 (100,0)	166 (61,0)
Idade (anos) ^b	44,1 ± 14,0	39,7 ± 13,6
Estatura (cm) ^b	166 ± 10	166,7 ± 10
Peso (kg) ^b	73,7 ± 15,1	71,5 ± 15,2
Raça/Cor		
Branca ^a	125 (45,9)	67 (40,3)
Preta ^a	27 (9,9)	18 (10,8)
Parda ^a	116 (42,6)	76 (45,8)
Outra/não declarada ^a	4 (1,5)	2 (1,2)
Escolaridade		
<4 anos ou sem informação ^a	6 (2,2)	3 (1,8)
4 - 8 anos ^a	48 (17,6)	43 (25,9)
9 - 11 anos ^a	150 (55,2)	76 (45,8)
...≥12 anos ^a	68 (25,0)	44 (26,5)
Parâmetros clínicos		
Índice de Massa Corporal (kg/m ²) ^b	26,7 ± 5,2	25,6 ± 5,3
Pressão Arterial Sistólica (mmHg) ^b	122 ± 16	116 ± 12
Pressão Arterial Diastólica (mmHg) ^b	76 ± 10	73 ± 8
Glicemia(mg/dL) ^b	95 ± 28	89 ± 12
Colesterol (mg/dL) ^b	185 ± 39	179 ± 36
Triglicérides(mg/dL) ^b	174 ± 98	171 ± 37
Creatinina Sérica (mg/dL) ^b	0,85 ± 0,19	0,87 ± 0,20

Legenda: ^a Dados expressos como: Frequência absoluta (Frequência relativa percentual); ^b Dados expressos como: Média aritmética ± Desvio padrão

Fonte: Dados de Pesquisa

A Figura 1 mostra a correlação negativa ($r=-0,55$; $P<0,01$) entre a TFG calculada por CKD-EPI e a idade dos voluntários saudáveis, observando-se declínio anual da filtração renal a uma taxa de **0,73mL/min x 1.73 m²**.

Figura 1 – Declínio da Taxa de Filtração Glomerular em indivíduos saudáveis com a idade. Vitória-ES, 2015

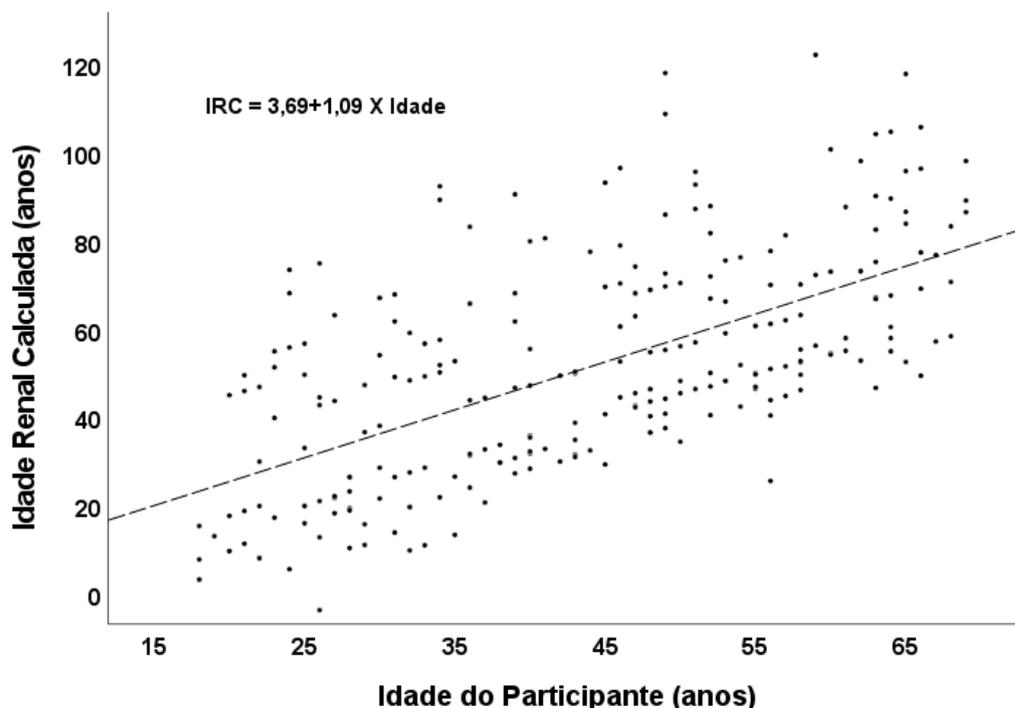


Fonte: Elaborado pelos autores

Analisando a série de dados em pequenos grupos por idade na amostra saudável, foi observado um declínio aparentemente regular e constante nas médias de TFG a partir dos 27 anos. A partir deste ‘marco 0’ experimental, utilizou-se a média de TFG dos participantes com 27 anos na amostra saudável ($TFG=115,4\pm 12,1\text{mL}/\text{min} \times 1,73 \text{ m}^2$), verificando-se um declínio consistente da função renal até a faixa dos 67 anos ($TFG=85,0\pm 8,1\text{mL}/\text{min} \times 1,73 \text{ m}^2$). Os dados motivaram o uso destas duas idades (27-67) como limites para cálculo. Empregando-se a diferença de $30,4\text{mL}/\text{min} \times 1,73 \text{ m}^2$ (declínio total saudável da TFG entre 27 e 67 anos) como parâmetro e dividindo-se pelo intervalo de 40 anos entre as idades do intervalo, obteve-se um declínio médio anual de **$0,76\text{mL}/\text{min} \times 1,73 \text{ m}^2$** . Aplicando este último dado na equação proposta na literatura²⁴, juntamente com a média de TFG na idade inicial (27) de declínio consistente da TFG (partindo de 115,4), a equação (4) pode ser reescrita como:

$$IRC = [(1/0,76^*) * (115,4 - \text{CKD-EPI}) + 27] \quad (4)$$

Figura 2 – Idade Renal Calculada (IRC) em função da idade cronológico na amostra completa, Vitória-ES, 2015



Fonte: Elaborado pelos autores

Após uso da nova equação proposta (5), a Figura 2 correlacionou a IRC com a idade na amostra completa. Observando a disposição da reta de ajuste e o resultado da correlação de *Pearson* ($r=0,619$), verifica-se uma interação moderada e positiva entre as duas grandezas com dados de IRC aderentes à distribuição normal ($P>0,05$). A IRC apresentou valores inferiores à idade em participantes abaixo dos 40 anos, com equiparação dos valores entre 40 e 50 anos, culminando com dados superiores de IRC nos participantes com mais de 50 anos.

Utilizando os dados de IRC, foi feita uma estimativa da KCD de todos os participantes (Tabela 2). Os resultados sinalizam que a KCD aumenta com o envelhecimento. ANOVA de uma via com o fator 'faixa etária' mostrou ao menos uma diferença da KCD entre grupos ($P<0,001$), identificada somente no grupo '58-67 anos' pelo *post hoc*.

Tabela 2 – Perfil de Idade Renal Calculada (IRC) pela equação adaptada e Senescência Renal Cronológica (KCD) por faixa etária na amostra completa. Vitória-ES, 2015

Faixa Etária (anos)	N	Média IRC (anos)	DP	Média KCD (anos)	DP
18-27	42	35,6	22,8	12,4	22,0
28-37	53	44,8	23,0	12,5	22,3
38-47	53	56,0	20,8	13,3	19,9
48-57	66	65,9	19,7	13,7	20,1
58-67	56	81,7	20,7	18,7	20,0

Legenda: DP – desvio padrão. IRC – Idade Renal Calculada. KCD – Senescência Renal Cronológica. N – frequência absoluta
Fonte: Dados de Pesquisa

Adicionalmente, foi feita uma análise de IRC e KCD em alguns subgrupos que são critérios para doadores renais vivos (Tabela 3). Os dados sugerem que há diferenças significativas entre as médias de IRC e idade cronológica em todos os subgrupos ($P < 0,05$).

Nos dados de KCD, as médias são significativamente menores no subgrupo com peso normal (em comparação ao grupo de obesos e com sobrepeso; $p < 0,05$), nos normotensos (em comparação com hipertensos; $p < 0,05$) e nos normoglicêmicos (em comparação com diabéticos $p < 0,05$).

Tabela 3 – Influência Perfil de IRC e KCD após uso da equação adaptada para população estudada. Vitória-ES, 2015

Critérios Para Doador Renal Vivo	N	ICM em anos (DP)	Média IRC (anos)	DP	Média KCD (anos)	DP
Peso Normal	108	41,1 (15,1)	54,9	28,0	13,8	21,8
Sobrepeso	102	44,7 (12,8)	58,7	24,3	14,0	19,9
Obesidade	62	48,6 (12,7)	65,7	24,8	16,9	20,0
Hipertensos	73	52,8 (10,3)	62,1	24,9	10,2	20,9
Normotensos	199	40,9 (13,8)	47,8	23,1	6,5	18,6
Hiperglicêmicos	29	53,5 (11,3)	65,0	21,1	11,5	19,6
Normoglicêmicos	243	42,5 (13,8)	49,4	24,5	6,8	19,3

*Cronológica. N – frequência absoluta. ICM – Idade Cronológica Média
Fonte: Dados de Pesquisa*

Finalmente, levando em consideração a relação entre a KCD20 e o risco de morte e eventos cardiovasculares²⁴, um levantamento feito na amostra completa resultou em 38 casos (14,0%) de voluntários com KDC superior a 20 anos.

DISCUSSÃO

Com base nos achados deste estudo, foi possível estabelecer uma taxa média de declínio da função renal da população saudável de Vitória-ES, a partir dos 27 anos. Este dado permitiu a adaptação de uma equação para conversão de TFG em IRC.

Dentre os resultados, havia a opção do uso do coeficiente angular da reta de ajuste dos dados de ‘CKD-EPI vs. idade’ (**0,73**) como parâmetro de declínio da função renal. Contudo, a taxa de **0.76 mL/min x 1.73 m²** oriunda da média anual do descenso da TFG dos 27 aos 67 anos pareceu ser um dado mais fidedigno. A proximidade entre os dois valores indica boa confiabilidade dos resultados. Em linhas gerais, o ritmo de queda da função renal em indivíduos saudáveis detectado neste trabalho não difere significativamente daquele encontrado em literatura, da ordem de **0,75 mL/min x 1.73 m²** por ano de vida³².

Para fins de determinação do critério exclusão de indivíduos não saudáveis, diversos caminhos poderiam ser adotados. Todavia, entendendo se tratar de um trabalho

primariamente voltado à saúde renal e por se basear em um referencial²⁴ que também postulou uma equação para cálculo da IRC, adotou-se como padrão de indivíduos saudáveis aquele que atendia aos critérios de elegibilidade para o doador renal vivo²⁷⁻²⁹, desconsiderando elementos que não afetariam diretamente o resultado de SCr no sangue em jejum, tais como: problemas de saúde mental e doenças inflamatórias. Apesar das remoções, o elevado rigor metodológico de todo o processo permitiu que os resultados alcançados fossem satisfatórios e muito aproximados daqueles da literatura^{3,32}.

Os dados mostram tendência de aceleração da perda de função filtrante renal com o avanço da idade. O processo de envelhecimento traz consigo o progresso de outras DCNTs, alterando o equilíbrio homeostático e gerando sobrecarga e perda da função renal e que é adicionada ao declínio fisiológico esperado^{32,33}. A DRC, classificada de acordo com a TFG, somente pode ser definida como “doença” no amplo significado da palavra quando atinge estágios mais avançados²³. Todavia, nos estágios iniciais e ‘silenciosos’ da DRC a manutenção de níveis insatisfatórios de TFG aumenta o risco de morte, sendo muito impactante em indivíduos jovens³⁴. O valor de TFG em **60mL/min x 1.73 m²** é tratado como um ‘ponto de corte’ na definição das condutas médicas mais ativas (medicamentos, redução drástica do consumo de sal) no manejo da DRC^{3,6}. Porém, este patamar deveria ser considerado normal em pessoas com mais de 90 anos (conforme dados deste estudo), ao passo que valores muito superiores a este poderiam significar um grave alerta em pessoas muito jovens³⁴.

O cálculo da IRC e posterior determinação da KCD funciona como um relevante dado de suporte para a identificação de risco aumentado de morte ou de evento cardiovascular²⁴. É presumível que, dada a limitação de recursos do Sistema Único de Saúde onde a investigação e rastreamento de casos de DRC deve ser iniciada⁹, a aplicação dos índices de IRC e KCD em adição ao dado da CKD-EPI poderia ser de grande valia para uma melhor interpretação dos resultados e para a melhoria da qualidade da atenção à saúde renal, com baixíssimo custo. Neste trabalho, os resultados demonstram que quadros de hipertensão, hiperglicemia e hipercolesterolemia estão correlacionados com valores mais levados de KCD e IRC. Estudos combinando o índice KCD e a mortalidade por falha renal ou evento cardiovascular em amostras mais robustas da população brasileira seriam de grande importância para a validação dos achados preliminares deste trabalho.

O empoderamento do indivíduo em relação aos cuidados com a própria saúde é um valor imprescindível para a prevenção de DCNTs ou para o autogerenciamento do cuidado em face à doença³⁵. O empoderamento individual perpassa pelo domínio e entendimento das informações sobre o estado de saúde que, por sua vez, tem como um de seus principais pilares a comunicação eficaz entre profissional de saúde e paciente³⁶⁻³⁷. Esta eficácia pode contribuir para a produção do engajamento individual com todas as propostas terapêuticas³⁵. Deste modo, se a aceleração anormal do envelhecimento renal resulta no diagnóstico de estágios iniciais da DRC que não são percebidos como “doença”²³ e se o principal indicador laboratorial (TFG) para a comunicação profissional-paciente é um dado pouco conhecido e/ou amigável para este último, então tem-se um lapso de educação/informação que tornam o empoderamento e posterior engajamento em algo potencialmente comprometido³⁶⁻³⁷.

O emprego de um dado com interpretação simplificada como a IRC para se referir ao *status* da função renal e sua comparação com a idade pode se tornar grande aliado no processo de comunicação entre profissionais de saúde e pacientes. O indivíduo poderia acompanhar facilmente a sua evolução da saúde renal nas repetições periódicas da medição da TFG, podendo entender as ‘duas idades’ de modo concomitante e, verificando se há um envelhecimento acelerado dos rins. A apropriação deste conhecimento pelo indivíduo pode reforçar o seu protagonismo, promovendo um reforço do autocuidado para redução da aceleração da senescência renal, por motivar a alteração comportamental e do estilo de vida^{18,38}. Estudos de enfoque comportamental, comparando pessoas que receberam a informação acerca da TFG por CKD-EPI, com e sem a resultado de IRC e KCD poderiam ilustrar de modo específico a influência destas informações sobre a conduta individual.

Este trabalho apresenta algumas limitações. A primeira é que este não foi feito em amostra aleatória da população pois a amostragem obedeceu ao preenchimento de cotas por sexo e idade em amostra randômica de domicílios. Contudo, o resultado final obtido foi adequado, pois na amostra estão representados tanto indivíduos sadios quanto aqueles com as comorbidades mais prevalentes na população geral³⁹. Outra limitação foi que no estudo de validação da CKD-EPI (que originou este trabalho), foram detectados problemas na coleta urinária de 24h com perda de alguns voluntários. Todavia, estas perdas não comprometeram as proporções por sexo e faixa etária nem a qualidade da amostra, que pode ser considerada representativa da população urbana adulta de Vitória-ES⁴⁰. Adicionalmente, o tamanho amostral foi insuficiente para uma análise mais

consistente de KCD e IRC em subgrupos por sexo e idade e também não foi possível extrapolar os resultados de declínio da função renal em população saudável para o contexto brasileiro.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados, considerando as limitações, pode-se concluir que a eTFG da população de Vitória-ES sofre um declínio anual médio de **0.76 mL/min x 1.73 m²** e que este dado possibilitou a adaptação de uma equação para cálculo da IRC, com resultados preliminares satisfatórios a serem validados em estudos futuros.

REFERÊNCIAS

1. Bikbox, B et al. Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, 2020. V. 395 n.10225, p.709–733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
2. Marinho, AWGB. et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cad Saúde Coletiva**, 2017. v.25, n.3, p. 379–388. doi:10.1590/1414-462X201700030134
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease**. 2012. n.3, p. 1–150. Disponível em https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. Acesso 29 mai 2023
4. Hommos MS et al. Structural and functional changes in human kidneys with healthy aging. **J Am Soc Nephrol**, 2017. v.28, n.10, p. 2838–44. doi: 10.1681/ASN.2017040421.
5. Zimmermann J et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. **Kidney Int**. 1999. v.55, n.2, p. 648-58. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00273.x.

6. Inker LA et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. **Am J Kidney Dis**, 2007. v. 49, n. 2 Suppl 2, p. S12-154. doi:10.1053/j.ajkd.2014.01.416
7. SALGADO J.V. et al. Monitoring Renal Function: Measured and Estimated Glomerular Filtration Rates - a Review. **Braz J Med Biol Res**, 2010. v.43, n.6, p. 528–536. doi: [10.1590/s0100-879x2010007500040](https://doi.org/10.1590/s0100-879x2010007500040)
8. Shabaz H, Gupta M. Creatinine Clearance. **StatPearls[Internet]**. 2020 Disponível em: <https://www.statpearls.com/point-of-care/20107>. Acesso 29 mai 2023.
9. BRASIL – Ministério da Saúde. **Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde**. 2014. Disponível em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_clinicas_cuidado_paciente_renal.pdf. Acesso em 29 mai 2023.
10. DELANGHE, J.R., SPEECKAERT M.M. Creatinine determination according to Jaffe –what does it stand for? **NDT Plus**. 2011, n.4, p.83–6. doi: [10.1093/ndtplus/sfq211](https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfq211)
11. Musso CG et al. Glomerular Filtration Rate Equations: A Comprehensive Review. **Int Urol Nephrol**. 2016. v. 48, n. 7, p. 1105–1110. doi: [10.1007/s11255-016-1276-1](https://doi.org/10.1007/s11255-016-1276-1)
12. Levey AS et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. **Ann Intern Med**. 2009. v.150, n. 9, p. 604–612, doi: [10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006](https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006)
13. Luna F, Luyckx VA. Why have Non-communicable Diseases been Left Behind? **Asian Bioeth Rev**. 2020. n.12, p. 5–25. doi: [10.1007/s41649-020-00112-8](https://doi.org/10.1007/s41649-020-00112-8)
14. Rosemberg. Overview of the management of chronic kidney disease in adults. **UpToDate**, 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-kidney-disease-in-adults>. Acesso em: 29 mai 2023
15. Lightfoot CJ. et al. Non-pharmacological management of chronic kidney disease. **Medicine**, 2023 n.51, v.3, p.170-175. doi:10.1016/j.mpmed.2022.12.004
16. Yin T. et al.. Relationship between modifiable lifestyle factors and chronic kidney disease: a bibliometric analysis of top- cited publications from 2011 to 2020. **BMC Nephrol**. 2022. v.23, n.1, p.120-7. doi:10.1186/s12882-022-02745-3

17. Mallamaci F. et al. Physical Activity in Chronic Kidney Disease and the Exercise Introduction To Enhance Trial. **Nephrol Dial Transplant**. 2020. n, 35(Suppl 2) – ii18-ii22. doi: 10.1093/ndt/gfaa012.
18. Beetham KS et al. Effect of a 3-Year Lifestyle Intervention in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Clinical Trial. **J Am Soc Nephrol**. 2022. v. 33, n. 2, p.431-441. doi: 10.1681/ASN.2021050668
19. Narva AS et al. Educating patients about CKD: the path to self-management and patientcentered care. **Clin J Am Soc Nephrol**. 2016. v. 11, n. 4, p. 694- 703. doi: [10.2215/CJN.07680715](https://doi.org/10.2215/CJN.07680715)
20. Tzeggaj J. et al. Improving CKD Patient Knowledge and Patient-Physician Communication: A Pilot Study of a CKD Report Card. **Kidney Med**. 2020. v.2, n.3, p.369-372. doi: 10.1016/j.xkme.2020.01.011.
21. Greer RC et al. Quality of patient-physician discussions about CKD in primary care: a cross-sectional study. **Am J Kidney Dis**. 2011 v.57, n. 4, p. 583-91. 2011. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.08.027.
22. Matsuoka ETM et al. A comunicação profissional de saúde-usuário(a) na doença renal crônica. **Rev. Subj. [online]**. 2019. v.19, n.1, p. 1-15. 2019. doi: [10.5020/23590777.rs.v19i1.e7593](https://doi.org/10.5020/23590777.rs.v19i1.e7593)
23. Stevens RJ et al. Kidney age, not kidney disease. **CMAJ**. 2019. v.190, n. 13, p. E389-E393. 2019. doi: 10.1503/cmaj.170674.
24. Campbell DJ et al. Kidney age – chronological age difference (KCD) score provides an age-adapted measure of kidney function. **BMC Nephrol**. 2021. v.22, n. 1, p.152-7.. 2021. doi: 10.1186/s12882-021-02324-y.
25. POTTEL H. et al. Glomerular filtration rate in healthy living potential kidney donors: a meta-analysis supporting the construction of the full age spectrum equation. **Nephron**. 2017. v.135, n. 2, p.105–19. doi:10.1159/000450893.

26. Mill JG et al. Validation Study of the Tanaka and Kawasaki Equations to Estimate the Daily Sodium Excretion by a Spot Urine Sample. **Rev Bras Epidemiol.** 2015. n.18(Suppl 2), p. 224–237. doi: 10.1590/1980-5497201500060020.
27. Sociedade Brasileira de Nefrologia. **Diretrizes em Transplante Renal: Doador e Receptor.** 2006. Disponível em: https://www.sbn.org.br/fileadmin/user_upload/sbn/2020/01/04/TX2-Doador_e_receptor.pdf. Acesso em 29 mai 2023.
28. Andrews PA, Burnapp L, British Transplantation Society / Renal Association UK Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation 2018: Summary of Updated Guidance. **Transplantation.** 2018. v. 102, n. 7. e307, 2018. doi: 10.1097/TP.0000000000002253.
29. Blake GM et al. Glomerular filtration rate in prospective living kidney donors. *Int Urol Nephrol.* 2013 Oct;45(5):1445-52. Doi: 10.1007/s11255-013-0408-0
30. Almeida, WLC, MILL, JG Validação das equações e estimativa da filtração glomerular ajustáveis por raça/cor em adultos. *Cien Saude Colet [internet].* 2023. **Disponível em:** <http://cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/validacao-das-equacoes-de-estimativa-da-filtracao-glomerular-ajustaveis-por-racacor-em-adultos/18700>, Acessado em 27/07/2023
31. Inker, LA et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. **New England Journal of Medicine.** 2021. v.385, n. 19, p.1737-1749. doi: [10.1056/NEJMoa2102953](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102953)
32. Linderman RD et al. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. **J Am Geriatr Soc.** 1985. v. 33, n. 4, p. 278-85. 1985. doi: 10.1111/j.1532-5415.1985.tb07117.x
33. Weinstein JR, Anderson S., The aging kidney: physiological changes. **Adv Chronic Kidney Dis.** 2010. v. 17, n. 4, p. 302-7, 2010. doi: 10.1053/j.ackd.2010.05.002.
34. ‘Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium’ et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. **Lancet.** 2010. n. 375, p. 2073–81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.

35. McAllister M . et al. Patient empowerment: the need to consider it as a measurable patient-reported outcome for chronic conditions. **BMC Health Serv Res.** 2012. n.12, p. 157. doi: 10.1186/1472-6963-12-157.
36. Kroeger C et al. Understanding low mobilization for non-communicable diseases among people living with NCDs: A qualitative study on hypertension in urban South India. **Soc Sci Med.** 2021. v. 291. doi: [10.1016/j.socscimed.2021.114472](https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.114472)
37. Gatzoulis MA, Grocott-Mason R. Patient education, engagement, and empowerment: the time is now. **Eur Heart J.** 2022. v. 43. n. 20, p. 1897-1898. doi: 10.1093/eurheartj/ehab817
38. Crinson I et al. How ready is general practice to improve quality in chronic kidney disease? A diagnostic analysis. **Br J Gen Pract.** 2010. v.60, n. 575, p. 403–9. doi: [10.3399/bjgp10X502100](https://doi.org/10.3399/bjgp10X502100)
39. Theme Filha MM et al. Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e associação com autoavaliação de saúde: Pesquisa Nacional de Saúde. **Rev. Bras. Epidemiol.** 2015. n.18(Supl. 2), p. 83-96. 2015. doi:10.1590/1980-5497201500060008
40. Molina MCB et al. Hypertension and salt intake in an urban population. **Rev Saúde Publica.** 2003. v. 37, n. 6, p. 743-50. doi: 10.1590/s0034-89102003000600009.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No desfecho de todo este trabalho, após o tratamento e análise das duas séries de dados empregadas no projeto, pode-se concluir que as fórmulas MDRD-4 e CKD-EPI são aplicáveis para a estimativa da TFG em adultos brasileiros.

Considerando a concordância entre as fórmulas e o C_{ICr} em 12h (ELSA-BRASIL) e em 24h (PNS), fica evidenciada uma acurácia levemente maior da CKD-EPI. Este melhor desempenho balizou a escolha da CKD-EPI para a determinação do declínio anual médio da TFG da população de Vitória-ES (**0.76 mL/min x 1.73 m²**) e, com este dado, foi possível a adaptação de uma equação para cálculo da IRC, com resultados preliminares satisfatórios a serem validados em estudos futuros.

No que tange ao ajuste por raça cor, os dados deste trabalho indicam que o seu emprego é desnecessário, havendo até pequena perda de acurácia da fórmula ao comparar com o C_{ICr}_{24h}, que é padrão-ouro para aferição clínica da filtração glomerular. O uso dessa correção pode produzir uma subnotificação de casos de DRC em estágios iniciais em pessoas negras. Portanto, sugere-se fortemente que essa correção seja abandonada na população brasileira como um todo.

Em uma análise preliminar para cálculo da IRC nos participantes da linha de base do ELSA-BRASIL, considerando os 12.813 voluntários com coleta urinária de 12 h validada, foram classificados para a subamostra saudável (segundo os critérios para doadores renais vivos) 5043 participantes sendo 2.849 (56,5%) mulheres. A nova equação proposta e baseada no referencial (CAMPBELL, et al. 2021), adaptada à base de dados do ELSA-BRASIL foi expressa como:

$$\text{IRC}=[(1/0,83^*)*(96,6\text{-CKD-EPI})+35] \quad (5)$$

A produção de um novo artigo com a validação desta nova fórmula (5) será o primeiro foco de trabalho após a defesa de tese.

Os achados deste trabalho não fecham o ciclo de perguntas ainda não respondidas acerca dos temas abordados. Seguem alguns questionamentos que seguem como oportunidades de trabalhos futuros:

- a. A diferença de acurácia entre MDRD-4 e CKD-EPI em população saudável sinaliza que esta última deveria ser prioritariamente empregada no rastreamento da DRC?
- b. A supressão do ajuste por cor da pele nas equações deve ser promovida em todas as regiões do Brasil?
- c. A formula MDRD-4, por ter sido desenvolvida e validada inicialmente em grupos com função renal comprometida, deveria ser a primeira escolha para emprego em pessoas mais idosas ou acometidas por comorbidades que contribuem para a perda acelerada da função renal?
- d. Os parâmetros de classificação da TFG em estágios deveriam ser alterados para que, na prática clínica brasileira, houvesse um tratamento diferenciado para os indivíduos com perda da função renal compatível com o avanço da idade?
- e. A mudança da estratégia de comunicação entre profissionais e pacientes com o emprego da IRC ao invés da TFG na transmissão de resultados de exames laboratoriais poderia contribuir de fato para um aumento do nível de compromisso do paciente com os cuidados de preservação da função renal?
- f. O aumento da auto-preservação citado no item anterior teria função efetiva no retardo ou na interrupção da aceleração da senescência renal, deixando-a evoluir de modo natural?

Estas e outras perguntas seguem como norteadores dos rumos deste trabalho no futuro. Trata-se de uma linha de pesquisa na qual pretendo atuar como foco principal de carreira, visando crescer como pesquisador, mantendo as atuais parcerias e formando novos vínculos de trabalho.

7 REFERÊNCIAS

ABECASSIS, M. et al. Kidney Transplantation as Primary Therapy for End-Stage Renal Disease: A National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI™) Conference. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 3, n. 2, p. 471–480, mar. 2008.

ABRAHAMSON, M. et al. Human cystatin C. role of the N-terminal segment in the inhibition of human cysteine proteinases and in its inactivation by leucocyte elastase. **Biochemical Journal**, v. 273, n. Pt 3, p. 621–626, 1 fev. 1991.

AKPINAR, K.; ASLAN, D.; FENKÇI, S. M. Avaliação da taxa de filtração glomerular estimada com base na cistatina C em nefropatia diabética. **Brazilian Journal of Nephrology**, 12 fev. 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbn/a/njzgdJLPctX6v5CPd3zBwC/?lang=pt>>. Acesso em: 3 jul. 2021.

ALMEIDA, W.L.C, MILL, J.G. Validação das equações e estimativa da filtração glomerular ajustáveis por raça/cor em adultos. *Cien Saude Colet [periódico na internet]* (2023/Abr). Disponível em: <http://cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/validacao-das-equacoes-de-estimativa-da-filtracao-glomerular-ajustaveis-por-racacor-em-adultos/18700>, Acessado em 27/07/2023.

AL-OSALI, M. E.; AL-QASSABI, S. S.; AL-HARTHI, S. M. Assessment of Glomerular Filtration Rates by Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease Equations in a Cohort of Omani Patients. **Sultan Qaboos University Medical Journal**, v. 14, n. 1, p. e72–e79, fev. 2014.

LEVEY A. S..et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. **MS Group** v. 11, 2000.

AQUINO, E. M. L. et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. **American Journal of Epidemiology**, v. 175, n. 4, p. 315–324, 15 fev. 2012.

_____. Participants Recruitment in ELSA-Brasil (Brazilian Longitudinal Study for Adult Health). **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 10–18, jun. 2013.

BALSOM, P. D.; SÖDERLUND, K.; EKBLÖM, B. Creatine in Humans with Special Reference to Creatine Supplementation. **Sports Medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 18, n. 4, p. 268–280, out. 1994.

BARCELLOS, R. C. et al. Comparison of Serum Creatinine Levels in Different Color/Race Categories in a Brazilian Population. **Cadernos De Saude Publica**, v. 31, n. 7, p. 1565–1569, jul. 2015.

BARRETO, S. M. et al. Chronic Kidney Disease among Adult Participants of the ELSA-Brasil Cohort: Association with Race and Socioeconomic Position. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 70, n. 4, p. 380–389, abr. 2016.

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 33, n. 1, p. 93–108, mar. 2011.

BAUER, C.; MELAMED, M. L.; HOSTETTER, T. H. Staging of Chronic Kidney Disease: Time for a Course Correction. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 19, n. 5, p. 844–846, maio 2008.

BAXMANN, A. C. et al. Influence of Muscle Mass and Physical Activity on Serum and Urinary Creatinine and Serum Cystatin C. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 3, n. 2, p. 348–354, mar. 2008.

BEETHAM K. S., et al. Effect of a 3-Year Lifestyle Intervention in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Clinical Trial. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**.;33(2):431-441. out.2022

BELLO, A. K. et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. **Kidney International Supplements**, v. 7, n. 2, p. 122–129, out. 2017.

BENNDORF, R. A. Renal Biomarker and Angiostatic Mediator? Cystatin C as a Negative Regulator of Vascular Endothelial Cell Homeostasis and Angiogenesis. **Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease**, v. 7, n. 21, 3 nov. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6404208/>>. Acesso em: 7 jun. 2021.

BENSENOR, I. M. et al. Rotinas de organização de exames e entrevistas no centro de investigação ELSA-Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 37–47, jun. 2013.

BIKBOV, B. et al. Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 395, n. 10225, p. 709–733, 29 fev. 2020.

BJÖRK, J. et al. Validation of Standardized Creatinine and Cystatin C GFR Estimating Equations in a Large Multicentre European Cohort of Children. **Pediatric Nephrology**, v. 34, n. 6, p. 1087–1098, 1 jun. 2019.

BLACK, C. et al. Early Referral Strategies for Management of People with Markers of Renal Disease: A Systematic Review of the Evidence of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Economic Analysis. **Health Technology Assessment (Winchester, England)**, v. 14, n. 21, p. 1–184, abr. 2010.

BLAND, J. M.; ALTMAN, D. STATISTICAL METHODS FOR ASSESSING AGREEMENT BETWEEN TWO METHODS OF CLINICAL MEASUREMENT. **The Lancet**, v. 327, n. 8476, p. 307–310, 8 fev. 1986.

BOLIGNANO, D. et al. The Aging Kidney Revisited: A Systematic Review. **Ageing Research Reviews**, v. 14, p. 65–80, mar. 2014.

BORRELL, L. N. et al. Race and Genetic Ancestry in Medicine — A Time for Reckoning with Racism. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 5, p. 474–480, 4 fev. 2021.

BOSTOM, A. G.; KRONENBERG, F.; RITZ, E. Predictive Performance of Renal Function Equations for Patients with Chronic Kidney Disease and Normal Serum Creatinine Levels. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 13, n. 8, p. 2140–2144, ago. 2002.

BOWLING, C. B.; MUNTNER, P. Epidemiology of Chronic Kidney Disease among Older Adults: A Focus on the Oldest Old. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 67, n. 12, p. 1379–1386, dez. 2012.

BRAVO-ZÚÑIGA, J. et al. Detecção precoce de doença renal crônica: trabalho coordenado entre atenção primária e especializada em uma rede peruana de atenção renal ambulatorial. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 41, p. 176–184, 7 mar. 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. DIRETRIZES CLÍNICAS PARA O CUIDADO AO PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA – DRC NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_clinicas_cuidado_paciente_renal.pdf>. Acesso em: 4 de maio de 2022.

BRITO, T. N. S.; OLIVEIRA, A. R. A.; SILVA, A. K. C. **Taxa de filtração glomerular estimada em adultos**. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/artigos/taxa-de-filtracao-glomerular-estimada-em-adultos/>>. Acesso em: 21 maio 2021.

BURKHARDT, H.; BOJARSKY, G.; GLADISCH, R. Diagnostic Efficiency of Cystatin C and Serum Creatinine as Markers of Reduced Glomerular Filtration Rate in the Elderly. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 40, n. 11, p. 1135–1138, nov. 2002.

CAMPBELL DJ, et al. Kidney age - chronological age difference (KCD) score provides an age-adapted measure of kidney function. **BMC Nephrol.** 26;22(1):152. doi: 10.1186/s12882-021-02324-y. Abr 2022.

CARDONE, K. E. et al. Medication-Related Problems in CKD. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 17, n. 5, p. 404–412, 1 set. 2010.

CHAVES, A. A. R. et al. Glomerular Filtration Rate Measured by ⁵¹Cr-EDTA Clearance: Evaluation of Captopril-Induced Changes in Hypertensive Patients with and without Renal Artery Stenosis. **Clinics**, v. 65, n. 6, p. 607–612, jun. 2010.

CHEN, L.-I. et al. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study and CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equations for Taiwanese Adults. **PloS One**, v. 9, n. 6, p. e99645, 2014.

CHOR, D. et al. Questionnaire Development in ELSA-Brasil: Challenges of a Multidimensional Instrument. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 27–36, jun. 2013.

CHOR D. et al.. Context-dependence of race self-classification: Results from a highly mixed and unequal middle-income country. *PLoS One*; 14(5): e0216653. 2019

CHUAH, L. L. et al. Measurement of glomerular filtration rate in patients undergoing obesity surgery. **BMC Nephrology**, v. 19, n. 1, p. 383, 29 dez. 2018.

COCKCROFT, D. W.; GAULT, M. H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. **Nephron**, v. 16, n. 1, p. 31–41, 1976.

CÔTÉ, A.-M. et al. The 24-Hour Urine Collection: Gold Standard or Historical Practice? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 199, n. 6, p. 625.e1-625.e6, 1 dez. 2008.

CRINSON I, et al. How ready is general practice to improve quality in chronic kidney disease? A diagnostic analysis. *Br J Gen Pract*;60:403–9. 2010.

DE LIMA, A. O. et al. Population Screening for Chronic Kidney Disease: A Survey Involving 38,721 Brazilians. **Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 27 Suppl 3, p. iii135-138, out. 2012.

DE VICO RIBEIRO, B. et al. Development and Validation of Equations to Estimate 24-H Urinary Sodium Excretion from Urine Samples of Patients with Chronic Kidney Disease. **Nephron**, v. 143, n. 4, p. 255–263, 2019.

DE VRIES, A. P. J.; RABELINK, T. J. A Possible Role of Cystatin C in Adipose Tissue Homeostasis May Impact Kidney Function Estimation in Metabolic Syndrome. **Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 28, n. 7, p. 1628–1630, jul. 2013.

DELANAYE, P. et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? **Clinical Kidney Journal**, v. 9, n. 5, p. 682–699, out. 2016.

DHARNIDHARKA, V. R.; KWON, C.; STEVENS, G. Serum Cystatin C Is Superior to Serum Creatinine as a Marker of Kidney Function: A Meta-Analysis. **American**

Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation, v. 40, n. 2, p. 221–226, ago. 2002.

DU BOIS, D.; DU BOIS, E. F. A Formula to Estimate the Approximate Surface Area If Height and Weight Be Known. 1916. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 5, n. 5, p. 303–311; discussion 312-313, out. 1989.

DUTRA, M. C. et al. Avaliação da função renal em idosos: um estudo de base populacional. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 36, p. 297–303, set. 2014.

ELLAM, T. Increased tubular creatinine secretion by remnant nephrons—unexplained but informative? **NDT Plus**, v. 4, n. 2, p. 138–139, abr. 2011.

FARTHING, D. et al. Simple HPLC-UV Method for Determination of Iohexol, Iothalamate, p-Aminohippuric Acid and n-Acetyl-p-Aminohippuric Acid in Human Plasma and Urine with ERPF, GFR and ERPF/GFR Ratio Determination Using Colorimetric Analysis. **Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 826, n. 1–2, p. 267–272, 5 nov. 2005.

FEDELI, L. G. et al. Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 63–71, jun. 2013.

FELISBERTO, M. et al. Comparação das equações MDRD e CKD-EPI na estimativa da taxa de filtração glomerular em pacientes diabéticos e hipertensos não diagnosticados com doença renal crônica atendidos em ambulatório de um hospital universitário. **Rev. bras. anal. clin.**, p. 147–152, 2015.

FERGUSON, M. A.; WAIKAR, S. S. Established and Emerging Markers of Kidney Function. **Clinical chemistry**, v. 58, n. 4, p. 680–689, abr. 2012.

FIELD A. *Discovering Statistics Using SPSS*. **SAGE**. Londres-GBR, 5ª Ed. 2018.

FILLER, G. et al. Cystatin C as a Marker of GFR--History, Indications, and Future Research. **Clinical Biochemistry**, v. 38, n. 1, p. 1–8, jan. 2005.

FILLER, G.; YASIN, A.; MEDEIROS, M. Methods of Assessing Renal Function. **Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)**, v. 29, n. 2, p. 183–192, fev. 2014.

FINKELSTEIN, F. O.; WUERTH, D.; FINKELSTEIN, S. H. Health Related Quality of Life and the CKD Patient: Challenges for the Nephrology Community. **Kidney International**, v. 76, n. 9, p. 946–952, 1 nov. 2009.

FINNEY, H.; BATES, C. J.; PRICE, C. P. Plasma Cystatin C Determinations in a Healthy Elderly Population. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 29, n. 1, p. 75–94, ago. 1999.

FLORKOWSKI, C. M.; CHEW-HARRIS, J. S. Methods of Estimating GFR – Different Equations Including CKD-EPI. **The Clinical Biochemist Reviews**, v. 32, n. 2, p. 75–79, maio 2011.

GABRIEL, I. C.; NISHIDA, S. K.; KIRSZTAJN, G. M. Cistatina C sérica: uma alternativa prática para avaliação de função renal? **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 33, p. 261–267, jun. 2011.

GASPARI, F.; PERICO, N.; REMUZZI, G. Application of Newer Clearance Techniques for the Determination of Glomerular Filtration Rate. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 7, n. 6, p. 675–680, nov. 1998.

GATZOULIS MA, GROCOTT-MASON R. Patient education, engagement, and empowerment: the time is now. *Eur Heart J.* 21;43(20):1897-1898. doi: 10.1093/eurheartj/ehab817. Mai 2021

GLASSOCK, R.; DELANAYE, P.; EL NAHAS, M. An Age-Calibrated Classification of Chronic Kidney Disease. **JAMA**, v. 314, n. 6, p. 559–560, 11 ago. 2015.

GLASSOCK, R. J.; RULE, A. D. The Implications of Anatomical and Functional Changes of the Aging Kidney: With an Emphasis on the Glomeruli. **Kidney International**, v. 82, n. 3, p. 270–277, ago. 2012.

GLASSOCK, R. J.; WARNOCK, D. G.; DELANAYE, P. The Global Burden of Chronic Kidney Disease: Estimates, Variability and Pitfalls. **Nature Reviews. Nephrology**, v. 13, n. 2, p. 104–114, fev. 2017.

GREER RC, et al. Quality of patient-physician discussions about CKD in primary care: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis.* Apr;57(4):583-91. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.08.027. Dez 2011

GOWDA, S. et al. Markers of renal function tests. **North American Journal of Medical Sciences**, v. 2, n. 4, p. 170–173, abr. 2010.

HALL, M. E. et al. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**, v. 7, p. 75–88, 18 fev. 2014.

HAUKOOS JS, LEWIS RJ. Advanced statistics: Bootstrapping confidence intervals for statistics with "difficult" distributions. **Academic Emergency Medicine**, 12, 360-365. 2005

HERNANDEZ, L. M.; BLAZER, D. G.; INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON ASSESSING INTERACTIONS AMONG SOCIAL, B. **Sex/Gender, Race/Ethnicity, and Health**. [S.l.]: National Academies Press (US), 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19934/>>. Acesso em: 3 jul. 2021.

HERNÁNDEZ, J. O.; TORRES A. R.; RODRÍGUEZ F. C. [Comparison of four methods for measuring glomerular filtration rate by inulin clearance in healthy

individuals and patients with renal failure]. **Nefrologia: Publicacion Oficial De La Sociedad Espanola Nefrologia**, v. 30, n. 3, p. 324–330, 2010.

HOERGER, T. J. et al. The Future Burden of CKD in the United States: A Simulation Model for the CDC CKD Initiative. **American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, v. 65, n. 3, p. 403–411, mar. 2015.

HORIO, M. Assessment of renal function - Up-to-date. **Clinic All-Round**, v. 55, p. 1203–1208, 2006.

HOSTEN, A. O. BUN and Creatinine. In: WALKER, H. K.; HALL, W. D.; HURST, J. W. (Org.). . **Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations**. 3rd ed. Boston: Butterworths, 1990. . Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305/>>. Acesso em: 22 jun. 2021.

INKER, L. A. et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. **The New England journal of medicine**, v. 367, n. 1, p. 20–29, 5 jul. 2012.

JACOB FILHO W. Envelhecimento e atendimento domiciliário. **Atendimento Domiciliar: Um Enfoque Gerontológico**. São Paulo: Atheneu, p. 19–26. 2000.

JI, C. et al. Systematic Review of Studies Comparing 24-Hour and Spot Urine Collections for Estimating Population Salt Intake. **Rev Panam Salud Publica**, p. 9, 2012.

JOHN M. EISENBERG CENTER FOR CLINICAL DECISIONS AND COMMUNICATIONS SCIENCE. Management of Chronic Kidney Disease Stages 1–3. **Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians**. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2007. . Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114442/>>. Acesso em: 31 maio 2021.

JÚNIOR, E. V. S. et al. Transplante Renal: Epidemiologia e Gastos Públicos Hospitalares. **Revista de Enfermagem UFPE on Line**, v. 13, n. 4, p. 1046–1051, 19 abr. 2019.

KARAM, Z.; TUAZON, J. Anatomic and Physiologic Changes of the Aging Kidney. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 29, n. 3, p. 555–564, ago. 2013.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. v. 3, p. 1–150, 2013.

KIM, B. S. et al. Is the New GFR Equation Using Inulin Clearance a More Accurate Method for Asian Patients? **Clinical Nephrology**, v. 84, n. 6, p. 331–338, dez. 2015.

KIRSZTAJN, G. M. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, p. 257–264, ago. 2007.

KÖNIG, M. et al. Prevalence of Impaired Kidney Function in the German Elderly: Results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). **Gerontology**, v. 63, n. 3, p. 201–209, 2017.

KROEGER C, et al. Understanding low mobilization for non-communicable diseases among people living with NCDs: A qualitative study on hypertension in urban South India. *Soc Sci Med*.291:114472. doi: 10.1016/j.socscimed.2021.114472. Dez 2021.

KÜME, T. et al. Evaluation and comparison of Abbott Jaffe and enzymatic creatinine methods: Could the old method meet the new requirements? **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 32, n. 1, p. e22168, 15 fev. 2017.

LEMOINE, S. et al. Accuracy of GFR Estimation in Obese Patients. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 9, n. 4, p. 720–727, 7 abr. 2014.

LERTNAWAPAN, R. et al. Cystatin C is Associated with Inflammation but not Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. **Lupus**, v. 21, n. 3, p. 279–287, mar. 2012.

LESSA, I. Níveis séricos de creatinina: hipercreatininemia em segmento da população adulta de Salvador, Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, p. 176–186, jun. 2004.

LEVEY, A. S. et al. A More Accurate Method to Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **Annals of Internal Medicine**, v. 130, n. 6, p. 461–470, 16 mar. 1999.

LEVEY, A.S. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. **Annals of Internal Medicine**, v. 150, n. 9, p. 604–612, 5 maio 2009.

LEVEY, A. S. et al Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate with Standardized Serum Creatinine Values. **Clinical Chemistry**, v. 53, n. 4, p. 766–772, 1 abr. 2007.

LEVEY, A. S. et al. Strengths and Limitations of Estimated and Measured GFR. **Nature Reviews Nephrology**, , v. 15, n. 12, p. 784–784, dez. 2019.

LEVEY, A. S. et al. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. **Annals of Internal Medicine**, v. 145, n. 4, p. 247–254, 15 ago. 2006.

LEVEY, Andrew S.; INKER, L. A. GFR as the “Gold Standard”: Estimated, Measured, and True. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 67, n. 1, p. 9–12, jan. 2016.

LEVIN, A.; STEVENS, P. E. Early Detection of CKD: The Benefits, Limitations and Effects on Prognosis. **Nature Reviews Nephrology**, v. 7, n. 8, p. 446–457, ago. 2011.

LEWIS, J. et al. Comparison of Cross-Sectional Renal Function Measurements in African Americans with Hypertensive Nephrosclerosis and of Primary Formulas to Estimate Glomerular Filtration Rate. **American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, v. 38, n. 4, p. 744–753, out. 2001.

LI, D. et al. Development and Validation of a More Accurate Estimating Equation for Glomerular Filtration Rate in a Chinese Population. **Kidney International**, v. 95, n. 3, p. 636–646, 1 mar. 2019.

LIN, J. et al. A Comparison of Prediction Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate in Adults without Kidney Disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 14, n. 10, p. 2573–2580, 1 out. 2003.

LINDEMAN RD, et al. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. **J Am Geriatr Soc**. 1985 Apr;33(4):278-85. doi: 10.1111/j.1532-5415.1985.tb07117.x. 1985.

LIPPI, G. et al. Influence of Age and Gender Variations on Glomerular Filtration Rate Estimated by the MCQE Formula. **Biochemia Medica**, v. 19, n. 1, p. 81–86, 15 fev. 2009.

MA, G. et al. Glomerular filtration rate measured by ^{99m}Tc-DTPA Gates method is not significantly affected by the premature or delayed initiation of image acquisition. **Quantitative Imaging in Medicine and Surgery**, v. 9, n. 6, p. 1103–1109, jun. 2019.

MACISAAC, R. J.; PREMARATNE, E.; JERUMS, G. Estimating Glomerular Filtration Rate in Diabetes Using Serum Cystatin C. **The Clinical Biochemist Reviews**, v. 32, n. 2, p. 61–67, maio 2011.

MAIO M. C. et al. Cor/raça no Estudo Pró-Saúde: resultados comparativos de dois métodos de autotransclassificação no Rio de Janeiro, Brasil. *Cadernos De Saúde Pública*, 21(1), 171–180. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2005000100019>. 2005

MALTA, D. C. et al. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, n. suppl 2, p. E190010.SUPL.2, 2019.

MANJUNATH, G. et al. Level of Kidney Function as a Risk Factor for Cardiovascular Outcomes in the Elderly. **Kidney International**, v. 63, n. 3, p. 1121–1129, mar. 2003.

MATSUOKA ECM; et al. A comunicação profissional de saúde-usuário(a) na doença renal crônica. *Rev. Subj.* [online]. vol.19, n.1, pp. 1-15. ISSN 2359-0769. <http://dx.doi.org/10.5020/23590777.rs.v19i1.e7593>. 2019.

MARINHO, A. W. G. B. et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, n. 3, p. 379–388, jul. 2017.

MARTINEZ, I. K. H.; SIMON, D. J. Utilidad clínica de la cistatina C como marcador de función renal. **Anales Medicos Hosp ABC**, 2003.

MCALISTER M, et al. Patient empowerment: the need to consider it as a measurable patient-reported outcome for chronic conditions. *BMC Health Serv Res*. 10.1186/1472-6963-12-157. 2012.

MICHELS, W. M. et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, n. 6, p. 1003–1009, 1 jun. 2010.

MILL, J. G. et al. Validation Study of the Tanaka and Kawasaki Equations to Estimate the Daily Sodium Excretion by a Spot Urine Sample. **Revista Brasileira De Epidemiologia = Brazilian Journal of Epidemiology**, v. 18 Suppl 2, p. 224–237, dez. 2015.

MOLINA, M. del C. B. et al. Validation of Single Measurement of 12-Hour Urine Excretion for Estimation of Sodium and Potassium Intake. A Longitudinal Study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 136, p. 150–156, 16 abr. 2018.

MUNIKRISHNAPPA, D. **Chapter 6: Limitations of Various Formulae and Other Ways of Assessing GFR in the Elderly: Is There a Role for Cystatin C? Geriatric Nephrology Curriculum**. USA: American Society of Nephrology, v. 1. 2009..

MURATA, K. et al. Relative Performance of the MDRD and CKD-EPI Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate among Patients with Varied Clinical Presentations. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 8, p. 1963–1972, 1 ago. 2011.

MUSSO, C. G. et al. Glomerular Filtration Rate Equations: A Comprehensive Review. **International Urology and Nephrology**, v. 48, n. 7, p. 1105–1110, 6 abr. 2016.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update, v 76, Issue 3, Supplement 1, S1-S107, Sep 2020

NERBASS F.B, LIMA H.N., THOMÈ F.S., VIEIRA NETO O.M., LUGON J.R., SESSO R. Brazilian dialysis survey 2020. **J Bras Nefrol.**; v. 44, n. 3, p. 1101–1107. 2022 Set 23

NESS, R. B.; KOOPMAN, J. S.; ROBERTS, M. S. Causal System Modeling in Chronic Disease Epidemiology: A Proposal. **Annals of Epidemiology**, v. 17, n. 7, p. 564–568, 1 jul. 2007.

NEVES, P. D. M. de M. et al. Brazilian Dialysis Census: Analysis of Data from the 2009-2018 Decade. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 42, p. 191–200, 20 maio 2020.

NKF KDOQI Guidelines. Disponível em: <https://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p5_lab_g4.htm>. Acesso em: 22 jun. 2021.

ODERMATT, A. The Western-style diet: a major risk factor for impaired kidney function and chronic kidney disease. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 301, n. 5, p. F919–F931, 31 ago. 2011.

OLIVEIRA, F. Ser negro no Brasil: alcances e limites. **Estudos Avançados**, v. 18, p. 57–60, abr. 2004.

O'SULLIVAN, E. D.; HUGHES, J.; FERENBACH, D. A. Renal Aging: Causes and Consequences. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 28, n. 2, p. 407–420, 1 fev. 2017.

JEDRUSIK, P.; SYMONIDES, B; GACIONG Z. Estimation of 24-Hour Urinary Sodium, Potassium, and Creatinine Excretion in Patients with Hypertension: Can Spot Urine Measurements Replace 24-Hour Urine Collection? **Polish Archives of Internal Medicine**, v. 129, n. 7–8, p. 506–515, 19 jun. 2019.

PAI, M. P. Estimating the Glomerular Filtration Rate in Obese Adult Patients for Drug Dosing. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 17, n. 5, p. e53-62, set. 2010.

PASSOS, V. M. A.; BARRETO, S. M.; LIMA-COSTA, M. F. F. Detection of Renal Dysfunction Based on Serum Creatinine Levels in a Brazilian Community: The Bambuí Health and Ageing Study. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 36, p. 393–401, mar. 2003.

PEREIRA, E. R. S. et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos atendidos na Estratégia de Saúde da Família. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 38, p. 22–30, mar. 2016.

PEREIRA, T. S. S. et al. Fatores associados à relação sódio/potássio urinária em participantes do ELSA-Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, p. e00039718, 22 jul. 2019.

PÉREZ CABEZA, A. I. et al. Discrepancies between the Use of MDRD-4 IDMS and CKD-EPI Equations, Instead of the Cockcroft-Gault Equation, in the Determination of the Dosage of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. **Medicina Clínica**, v. 150, n. 3, p. 85–91, 9 fev. 2018.

PERRONE, R. D. et al. Utility of Radioisotopic Filtration Markers in Chronic Renal Insufficiency: Simultaneous Comparison of ¹²⁵I-iothalamate, ¹⁶⁹Yb-DTPA, ^{99m}Tc-DTPA, and Inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. **American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, v. 16, n. 3, p. 224–235, set. 1990.

PINHO, N. A. de; SILVA, G. V. da; PIERIN, A. M. G. Prevalência e fatores associados à doença renal crônica em pacientes internados em um hospital universitário na cidade de São Paulo, SP, Brasil. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 37, p. 91–97, mar. 2015.

PIRES DE SOUSA, A. G. et al. Derivation and External Validation of a Simple Prediction Model for the Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus in the Brazilian Urban Population. **European Journal of Epidemiology**, v. 24, n. 2, p. 101–109, 2009.

PORRINI, E. et al. Estimated GFR: Time for a Critical Appraisal. **Nature Reviews. Nephrology**, v. 15, n. 3, p. 177–190, mar. 2019.

PORTO, JANAÍNA RODRIGUES et al. Avaliação da função renal na doença renal crônica. **Revista RBAC**, 2014. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/artigos/avaliacao-da-funcao-renal-na-doenca-renal-cronica/>>. Acesso em: 28 jun. 2021.

PORTO, JANAÍNA RODRIGUES et al.. **Cystatin C**. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/artigos/cystatin-c-promising-biomarker-to-evaluate-renal-function/>>. Acesso em: 11 jun. 2021.

POTTEL H, et al. Glomerular filtration rate in healthy living potential kidney donors: a meta-analysis supporting the construction of the full age spectrum equation. *Nephron*.135(2):105–19. <https://doi.org/10.1159/000450893>. 2017.

PERRONE R.D. et al. Serum Creatinine as an Index of Renal Function: New Insights into Old Concepts. **Clinical Chemistry**, v. 38, n. 10, p. 1933–1953, 1 out. 1992.

RENAL, M. et al. Estimation of Glomerular Filtration Rate by MDRD-4 IDMS and CKD-EPI in Individuals of 60 Years of Age or Older in Primary Care. **Nefrología (English Edition)**, v. 33, n. 4, p. 552–563, 1 jul. 2013.

ROBERT, A. M. et al. The Evaluation of Creatinine Clearance, Estimated Glomerular Filtration Rate and Serum Creatinine in Predicting Contrast-Induced Acute Kidney Injury among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. **Cardiovascular Revascularization Medicine: Including Molecular Interventions**, v. 13, n. 1, p. 3–10, fev. 2012.

ROSSING, P. et al. Monitoring Kidney Function in Type 2 Diabetic Patients With Incipient and Overt Diabetic Nephropathy. **Diabetes Care**, v. 29, n. 5, p. 1024–1030, 1 maio 2006.

ROTHENBACHER, D. et al. Contribution of Cystatin C- and Creatinine-Based Definitions of Chronic Kidney Disease to Cardiovascular Risk Assessment in 20 Population-Based and 3 Disease Cohorts: The BiomarCaRE Project. **BMC Medicine**, v. 18, n. 1, p. 1–13, dez. 2020.

RULE, A. D. et al. Glomerular Filtration Rate Estimated by Cystatin C among Different Clinical Presentations. **Kidney International**, v. 69, n. 2, p. 399–405, 2 jan. 2006.

RULE, A. D. et al. The Association between Age and Nephrosclerosis on Renal Biopsy among Healthy Adults. **Annals of Internal Medicine**, v. 152, n. 9, p. 561–567, 4 maio 2010.

_____. Using Serum Creatinine to Estimate Glomerular Filtration Rate: Accuracy in Good Health and in Chronic Kidney Disease. **Annals of Internal Medicine**, v. 141, n. 12, p. 929–937, 21 dez. 2004.

SALGADO, J. V. et al. Monitoring Renal Function: Measured and Estimated Glomerular Filtration Rates - a Review. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 43, n. 6, p. 528–536, jun. 2010.

SALVADOR-GONZÁLEZ, B. et al. Estimation of Glomerular Filtration Rate by MDRD-4 IDMS and CKD-EPI in Individuals of 60 Years of Age or Older in Primary Care. **Nefrologia: Publicacion Oficial De La Sociedad Espanola Nefrologia**, v. 33, n. 4, p. 552–563, 2013.

SAMRA, M.; ABCAR, A. C. False Estimates of Elevated Creatinine. **The Permanente Journal**, v. 16, n. 2, p. 51–52, 2012.

SCHAEFER, J. C. F. et al. Estimativa da função renal na população de 18 a 59 anos da cidade de Tubarão-SC: Um estudo de base populacional. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 37, p. 185–191, jun. 2015.

SCHMIDT M.I. et al. Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Int J Epidemiol.**; 44(1):68-75. doi: 10.1093/ije/dyu027. Fev 2015.

SEEGMILLER, J. C. et al. Discordance Between Iothalamate and Iohexol Urinary Clearances. **American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, v. 67, n. 1, p. 49–55, jan. 2016.

SHAHBAZ, H.; GUPTA, M. Creatinine Clearance. **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544228/>>. Acesso em: 22 abr. 2021.

SHIMIZU-TOKIWA, A. et al. Serum Cystatin C Is a More Sensitive Marker of Glomerular Function than Serum Creatinine. **Nephron**, v. 92, n. 1, p. 224–226, set. 2002.

SI, H. et al. Evaluation of Body Surface Area Formulae for Scaling GFR of Adult Renal Patients: More between-Subject Variability Explained by the DuBois & DuBois Formula. **The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: Official Publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society Of.**, v. 62, n. 2, p. 185–189, jun. 2018.

SILVA, A. B. T. da et al. Correlation between the Creatinine Clearance in the Urine Collected during 24 Hours and 12 Hours. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 32, p. 165–172, jun. 2010.

SMART, N. A.; TITUS, T. T. Outcomes of Early versus Late Nephrology Referral in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. **The American Journal of Medicine**, v. 124, n. 11, p. 1073- 1080.e2, 1 nov. 2011.

STEVENS RJ, et al. Kidney age, not kidney disease. *CMAJ*. 2018 Apr 3;190(13):E389-E393. doi: 10.1503/cmaj.170674. Erratum in: *CMAJ*. 2019 Apr 1;191(13):E372.

SMITH, H. W. **The kidney: structure and function in health and disease**. New York: Oxford University Press, Inc, 1951a.

SMITH, H. W. The reliability of inulin as a filtration marker. *The Kidney: Structure and Function In Health and Disease*. **New York: Oxford University Press**, 1951b. , p. 231–238.

SOARES, A. A. et al. Glomerular Filtration Rate Measurement and Prediction Equations. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 47, n. 9, p. 1023–1032, 2009.

SOLORZANO, G. T. M. et al. Urinary Protein/Creatinine Ratio versus 24-Hour Proteinuria in the Evaluation of Lupus Nephritis. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 34, p. 64–67, mar. 2012.

SPOORENBERG, S. M. C. et al. Age- and gender-adjusted eGFR to estimate baseline creatinine for RIFLE criteria. **NDT Plus**, v. 4, n. 5, p. 365–366, out. 2011.

SUCHY-DICEY, A. M. et al. Tubular Secretion in CKD. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 27, n. 7, p. 2148–2155, 2016.

TETT, S. E. et al. Principles and Clinical Application of Assessing Alterations in Renal Elimination Pathways. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 42, n. 14, p. 1193–1211, 2003.

TRAYNOR, J. et al. How to measure renal function in clinical practice. **BMJ : British Medical Journal**, v. 333, n. 7571, p. 733–737, 7 out. 2006.

TZEGGAI J, et al. Improving CKD Patient Knowledge and Patient-Physician Communication: A Pilot Study of a CKD Report Card. *Kidney Med*. 2020 Apr 18;2(3):369-372. doi: 10.1016/j.xkme.2020.01.011.

UCHIDA, K.; GOTOH, A. Measurement of Cystatin-C and Creatinine in Urine. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 323, n. 1–2, p. 121–128, set. 2002.

VERONESE, F. V. et al. Performance of CKD-EPI Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate as Compared to MDRD Equation in South Brazilian Individuals in Each Stage of Renal Function. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 52, n. 12, p. 1747–1754, dez. 2014.

VIDAL-PETIOT, E.; FLAMANT, M. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire. **Néphrologie & Thérapeutique**, v. 13, n. 7, p. 560–568, 1 dez. 2017.

WALLER, D. G. et al. The accuracy of creatinine clearance with and without urine collection as a measure of glomerular filtration rate. **Postgraduate Medical Journal**, v. 67, n. 783, p. 42–46, jan. 1991.

WANG, K.; KESTENBAUM, B. Proximal Tubular Secretory Clearance: A Neglected Partner of Kidney Function. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 13, n. 8, p. 1291–1296, 07 2018.

WEBSTER, A. C. et al. Chronic Kidney Disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1238–1252, 25 mar. 2017.

WEINSTEIN, J. R.; ANDERSON, S. THE AGING KIDNEY: PHYSIOLOGICAL CHANGES. **Advances in chronic kidney disease**, v. 17, n. 4, p. 302–307, jul. 2010.

WYSS, M.; KADDURAH-DAOUK, R. Creatine and Creatinine Metabolism. v. 80, p. 107, 2000.

XAVIER, H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, p. 1–20, out. 2013.

ZAFFANELLO, M.; FRANCHINI, M.; FANOS, V. Is Serum Cystatin-C a Suitable Marker of Renal Function in Children? **Annals of Clinical & Laboratory Science**, v. 37, n. 3, p. 233–240, 20 jun. 2007.

ZANOCCO, J. A. et al. Race Adjustment for Estimating Glomerular Filtration Rate Is Not Always Necessary. **Nephron Extra**, v. 2, n. 1, p. 293–302, jan. 2012.

ZOCCALI, C. et al. The Systemic Nature of CKD. **Nature Reviews Nephrology**, v. 13, n. 6, p. 344–358, jun. 2017.

ANEXO I – COMPROVANTE DE ACEITE DO PRIMEIRO ARTIGO

Ciência & Saúde Coletiva - Decision on Manuscript ID CSC-2022-1575.R3

6 mensagens

Antônio Augusto Moura Silva <onbehalf@manuscriptcentral.com> 21 de março de 2023 às 13:22
Responder a: aamouradasilva@gmail.com

Para: wagner.almeida@ufob.edu.br, wlcalmeidapai@gmail.com Cc:
raimangas.mangas1@gmail.com

21-Mar-2023

Almeida, Wagner; Mill, José:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "VALIDAÇÃO DAS EQUAÇÕES PARA ESTIMATIVA DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR AJUSTÁVEIS POR RAÇA/COR EM ADULTOS DE VITÓRIA/ESPÍRITO SANTO" for

publication in the *Ciência & Saúde Coletiva*.

In order for your manuscript to be edited, we would ask that you include the text in a single file with the: (1) Title (in Portuguese and in the foreign language); (2) Authors (full name, institution, e-mail and ORCID); (3) Summary (in Portuguese and in the foreign language); (4) Keywords (in Portuguese and in the foreign language); (5) Full text of the article (from the introduction to the references) and (6) Illustrative material (if any, in up to 5 units).

We note that this file, which cannot be in PDF format, must have the same content as the manuscript which was reviewed. It is this version which shall be published.

The file and the declarations attached should be sent to the e-mail:

cienciaesaudecoletiva8@gmail.com Thank you for your contribution.

Dear Author,

Sharing primary material and methodological details worked out by you to arrive at the results presented in this article is part of the process called Open Science. Therefore, we strongly suggest that you share this material, placing it in a certified and reliable repository, and quote it in your article. SciELO makes its repository available to the Journals that are part of its collection (<https://data.scielo.org/>).

Access the social networks of Revista Ciência & Saúde Coletiva Facebook:
<https://www.facebook.com/revistacienciaesaudecoletiva/> Twitter:
<https://twitter.com/RevistaCSC>

Instagram: @revistacienciaesaudecoletiva

ANEXO II – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO SEGUNDO ARTIGO

Revista Brasileira de Epidemiologia - Manuscript ID RBEPID-2023-0084

De: Sandra Suzuki (onbehalf@manuscriptcentral.com) Para:
wcalmeida@yahoo.com.br; wcalmeidapai@gmail.com

Cc: wcalmeida@yahoo.com.br; wcalmeidapai@gmail.com;
sandhi.barreto@gmail.com; sbarreto@medicina.ufmg.br;
pedrovidigal@ufmg.br; josegmill@gmail.com

Data: segunda-feira, 10 de abril de 2023 às 15:47 BRT

10-Apr-2023

Prezado(a) Dr. Almeida:

Seu manuscrito intitulado "VALIDAÇÃO DAS EQUAÇÕES CKD-EPI E MDRD-4
COM E SEM AJUSTE POR

RAÇA/COR EM ADULTOS BRASILEIROS (ELSA-BRASIL)" foi enviado com
sucesso Revista Brasileira de Epidemiologia.

O número de identificação do manuscrito é RBEPID-2023-0084.

Por favor mencione o número de identificação do manuscrito acima em
toda a correspondência futura ou ao contatar a Secretaria da Revista
Brasileira de Epidemiologia para consultas. Se houver alguma alteração em
seu endereço ou endereço de e-mail, faça o login no ScholarOne Manuscripts
no <https://mc04.manuscriptcentral.com/rbepid-scielo> e edite suas
informações de usuário conforme apropriado.

Você também pode consultar o status do manuscrito a qualquer momento, verificando em seu perfil na aba "AuthorCenter" após efetuar login no <https://mc04.manuscriptcentral.com/rbepid-scielo>.

Informamos que verificaremos o arquivo enviado, para ver se o mesmo encontra-se dentro das normas e critérios estabelecidos pela RBE. Caso seja necessário, a secretaria entrará em contato (através de e-mail) para que os autores formatem os arquivos dentro das normas.

Se o manuscrito estiver adequado, será encaminhado para primeira apreciação dos Editores Científicos.

Salientamos que essa mensagem acusa o recebimento e submissão. O manuscrito não se encontra em tramitação/julgamento.

Agradecemos por enviar seu manuscrito para a Revista Brasileira de Epidemiologia. Atenciosamente,

Revista Brasileira de Epidemiologia Editorial Office

ANEXO III – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO TERCEIRO ARTIGO



Wagner Almeida <wcalmeidapai@gmail.com>

Cadernos Saúde Coletiva - Manuscript ID CADSC-2023-0202

Cadernos **Saúde** Thu, Jul 27, 2023
Coletiva <onbehalfof@manuscriptcentral.com> at 11:38 AM
Reply-To: cadernos@iesc.ufrj.br
To: wcalmeidapai@gmail.com
Cc: wcalmeidapai@gmail.com, josegmill@gmail.com

27-Jul-2023

Dear Dr. Almeida:

Your manuscript entitled "CÁLCULO DA IDADE RENAL A PARTIR DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA PELA FÓRMULA CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY COLLABORATION" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Cadernos Saúde Coletiva.

Your manuscript ID is CADSC-2023-0202.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/cadsc-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/cadsc-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Cadernos Saúde Coletiva.

Sincerely,

Cadernos Saúde Coletiva Editorial Office
