

Gisele da Silva da Fonseca

**VALIDADE DAS EQUAÇÕES BASEADAS EM CREATININA
PARA ESTIMAR A TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR NA
REGIÃO NORDESTE DO RIO GRANDE DO SUL**

Dissertação apresentada à
Universidade de Caxias do Sul, para
obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.

Caxias do Sul

2020

Gisele da Silva da Fonseca

**VALIDADE DAS EQUAÇÕES BASEADAS EM CREATININA
PARA ESTIMAR A TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR NA
REGIÃO NORDESTE DO RIO GRANDE DO SUL**

Dissertação apresentada à Universidade
de Caxias do Sul, para obtenção do
Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Luciano da
Silva Selistre

Coorientadoras:

Prof. Dra. Vandréa Carla de Souza

Prof. Dra. Laurence Dubourg

Caxias do Sul

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Universidade de Caxias do Sul
Sistema de Bibliotecas UCS - Processamento Técnico

F676v Fonseca, Gisele da Silva da

Validade das equações baseadas em creatinina para estimar a taxa de filtração glomerular na região nordeste do Rio Grande do Sul / Gisele da Silva da Fonseca. – 2020.

xi, 103 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado) - Universidade de Caxias do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2020.

Orientação: Luciano da Silva Selistre.

Coorientação: Vandréa Carla de Souza, Laurence Dubourg.

1. Creatinina. 2. Taxa de filtração glomerular. 3. Rins - Doenças. I. Selistre, Luciano da Silva, orient. II. Souza, Vandréa Carla de, coorient. III. Dubourg, Laurence, coorient. IV. Título.

CDU 2. ed.: 547.495.9

Catalogação na fonte elaborada pela(o) bibliotecária(o)
Michele Fernanda Silveira da Silveira - CRB 10/2334

**UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE**

PROF. DR. ASDRUBAL FALAVIGNA

**VALIDADE DAS EQUAÇÕES BASEADAS EM CREATININA PARA ESTIMAR A
TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR NA REGIÃO NORDESTE DO RIO
GRANDE DO SUL**

Gisele da Silva da Fonseca

Dissertação de Mestrado submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, Linha de Pesquisa: Investigação Clínica e Epidemiológica.

Caxias do Sul, 13 de agosto de 2020.

Banca Examinadora:

Dr. Sidnei Moura e Silva
UCS

Dr. Leandro Tasso
UCS

Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo
PUCRS

Dr. Luciano da Silva Selistre
UCS
Orientador

Dedicatória

Dedico esse trabalho aos meus pais, minha irmã e meu noivo.

Agradecimentos

Agradeço especialmente, ao meu orientador Prof. Dr. Luciano Selistre, pela paciência e disponibilidade; pelo incentivo e por ser um exemplo de docente e pesquisador a ser seguido.

A minha coorientadora Prof. Dra. Vandrêa Carla de Souza pelos ensinamentos a mim prestados.

Aos professores do programa, pela forma com que conduziram as aulas, instigando a busca pelo conhecimento e excelência de ensino.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo subsídio financeiro.

Aos meus pais, Maria Eli e Argeu, por todo o incentivo e por me direcionarem ao caminho do conhecimento, estando sempre juntos comigo.

Ao meu noivo e sua família, por todo o amor, carinho e companheirismo.

Aos amigos que estiveram ao meu lado.

Agradeço aos meus colegas, pela troca de conhecimento, interdisciplinaridade e todo apoio.

Muito obrigado a todos!

Sumário

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 CREATININA SÉRICA	1
1.2 EQUAÇÕES MATEMÁTICAS	2
2. JUSTIFICATIVA	5
3. OBJETIVOS	6
3.1 PRIMÁRIO	6
3.2 SECUNDÁRIO	6
4. MÉTODOS	7
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	7
4.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	7
4.2.1 Critérios de Inclusão	7
4.2.2 Critérios de Exclusão	7
4.3 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	7
4.3.1 Definição dos termos	7
4.3.2 Operacionalização e Categorização das Variáveis	7
4.4 MÉTODO DE COLETA DE DADOS.....	9
4.4.1 Coleta Depuração da Creatinina Endógena (DCE)	9
4.4.2 Dosagem de Creatinina Sérica (CrS)	9
4.5 PROCESSAMENTO DE DADOS.....	10
4.6 ASPECTOS ÉTICOS	10
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	11
5. RESULTADOS	15
5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	15
5.2 COMPARAÇÃO DE DESEMPENHO DE EQUAÇÃO	15
5.2.1 Precisão	15
5.2.2 Acurácia	15
5.2.3 Análise de concordância de Bland-Altman	16
6. DISCUSSÃO	28
7. CONCLUSÕES	33
8. PERSPECTIVAS	34

Esta dissertação de Mestrado Acadêmico Stricto Sensu é apresentada no formato exigido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul. A mesma é constituída da secção de “Introdução com referências bibliográficas”, a inclusão do artigo original submetido/publicado em periódico Qualis A na classificação da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal em Nível Superior (CAPES), e as “Considerações Finais e Perspectivas”.

Siglas e Abreviaturas

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CrS: Creatinina Sérica

DCE: Depuração da Creatinina Endógena

DP: Desvio-Padrão

DRC: Doença Renal Crônica

FAS: Full Age Spectrum

HPLC: Cromatografia Líquida de Alta Performance

IC: Intervalo de Confiança

IDMS: Espectrometria de Massa com Diluição Isotópica

IMC: Índice de massa corporal

IQR: Intervalo Interquartil

LoAS: Limites de Concordância

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease Study Group

NKDEP: National Kidney Disease Education program

SC: Superfície corporal

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

TFGe: Taxa de Filtração Glomerular estimada

TFGm: Taxa de Filtração Glomerular medida

Introdução: A taxa de filtração glomerular (TFG) é o melhor indicador do estado da função renal. Diversas equações matemáticas baseadas em creatinina são indicadas para estimar a TFG. As equações mais utilizadas são Modification of Diet in Renal Disease Study Group (MDRD) e Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). A equação recente Full Age Spectrum (FAS) foi desenvolvida para todas as faixas etárias.

Objetivo: Verificar a concordância entre a equação FAS, MDRD, CKD-EPI e CKD-EPI adaptada localmente numa amostra populacional com a depuração de creatinina endógena de 24 horas (DCE).

Métodos: Trata-se de um estudo histórico e transversal com 2.427 participantes. Utilizamos a Regressão Quantílica para cálculo do viés mediano, intervalo interquartil (IQR) e a análise de concordância de Bland-Altman. A acurácia de cada equação (% de erro), ou quão bem ela representa a real função renal foi avaliada pela comparação de seus resultados com os do método padrão. O intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi calculado para todas as medidas através de reamostragem.

Resultados: Na população total do estudo, 316 (25,5%) participantes apresentavam DCE <60 mL/min/1,73 m². A idade média dos participantes foi de 52,5 ± 16,5 anos e 466 (38%) eram mulheres. A mediana da DCE [IQR] foi de 92,0 [58,0; 122,0]. Em relação ao viés mediano [95% IC] a equação FAS demonstrou melhor precisão comparado as equações CKD-EPI, CKD-EPI local e MDRD (0,92 [0,89; 0,94] vs. 1,15 [1,12; 1,17], 0,75 [0,73; 0,77], 0,74 [0,51; 0,76], respectivamente). No grupo dos participantes com DCE <60 mL/min/1,73 m² a FAS e CKD-EPI local apresentaram melhor precisão comparado com CKD-EPI e MDRD (1,05 [0,97; 1,09], 0,90 [0,86; 0,98] vs. 0,63 [0,61; 0,68], 0,65 [0,62; 0,70], respectivamente, P<0,01). A precisão das equações CKD-EPI, CKD-EPI local, FAS e MDRD foram semelhantes em relação a precisão com IQR (0,18 [0,17; 0,20], 0,23 [0,22; 0,24], 0,18 [0,17; 0,19] e 0,22 [0,21; 0,23], respectivamente, P= não significativo). Na população total, a equação CKD-EPI local apresentou melhor acurácia P30 [95% IC] do que as equações CKD-EPI, MDRD e FAS (90,5 [88,7; 92,0] vs. 58,7 [56,0; 61,6], 50,5 [45,0; 56,5], 82,0 [79,7; 84,0], respectivamente, P<0,01).

Conclusão: A equação FAS teve desempenho inferior às CKD-EPI, CKD-EPI local e

MDRD. A equação CKD-EPI local obteve melhor acurácia, sendo muito próxima à DCE, sendo necessário outros estudos para comprovação da nossa hipótese.

Palavras-chave: Depuração da Creatinina Endógena; Taxa de Filtração Glomerular; equação CKD-EPI; equação MDRD; equação FAS.

1. INTRODUÇÃO

A taxa de filtração glomerular (TFG) é o melhor indicador do estado da função renal, sua testagem é importante para o rastreamento de doença renal crônica (DRC). É usado, principalmente, para investigar fatores de risco na população geral, como diabetes, hipertensão arterial sistêmica e histórico familiar de DRC (1, 2). A DRC é definida como proteinúria ou hematúria e/ou redução persistente na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inferior a 60 mL/min/1,73 m² por um período superior a 3 meses (3). A determinação da TFG deve ser realizada por meio de métodos de referência como, por exemplo, a depuração urinária de Inulina ou plasmáticas de Iohexol e Iotalamato. Porém, esses testes possuem custo elevado, com tecnologia não acessível na maioria dos centros de nefrologia (1). Por esse motivo, no Brasil é mais comum utilizarem a depuração da creatinina urinária de 24 horas (DCE) como técnica para estimativa da TFG (4).

CREATININA SÉRICA

A Creatinina Sérica (CrS) é um produto da desidratação não-enzimática da creatina muscular e produzida no rim, no pâncreas e no fígado (5). E, então, ela é carregada ao cérebro e às células musculares, sendo fosforilada a creatina-fosfato, que ao perder o ácido fosfórico e a água, formam a creatinina. Desse modo, a CrS é difundida do músculo para o plasma e filtrada pelos glomérulos, podendo ser secretada pelos túbulos renais (6). A testagem dessa substância é um dos analitos na rotina laboratorial para o diagnóstico e monitoramento de doenças renais (6, 7). Além disso, a CrS apresenta variabilidade biológica de acordo com a massa muscular, sexo, etnia e idade de cada paciente (7). Na maioria dos laboratórios clínicos, utilizam-se métodos colorimétricos, como a técnica de *Jaffé* para a sua dosagem. No entanto, essa técnica reage a outros componentes, como bilirrubina e ácido ascórbico, produzindo erros analíticos (7, 8). A fim de reduzir essa variabilidade intra e inter-laboratorial da dosagem de CrS e possibilitar uma TFGe padronizada, o “National Kidney Disease Education program (NKDEP)” sugere padronizar a calibração dos laboratórios clínicos (9). Seguindo esse padrão, os laboratórios calibram a dosagem da CrS a partir dos modelos fornecidos pelo fabricante, padronizadas pelo método de espectrometria de massa com diluição isotópica (IDMS) (10). Dessa forma, os

resultados de uma mesma amostra seriam semelhantes em todos os laboratórios que utilizam a técnica do fabricante (10, 11).

A CrS analisada isoladamente não é capaz de avaliar a TFG, por isso, podemos utilizar a DCE, que é calculada através da creatinúria de 24 horas, com uma amostra sanguínea de CrS no final do período (2). Para isso, a DCE utiliza a equação: $U \times V / P$, onde U é a concentração urinária da creatinina; V o volume urinário por unidade de tempo em mL/min; e P a concentração sérica da creatinina. Para correção desse cálculo é utilizado a superfície corpórea do indivíduo, a partir do peso e altura (6).

No entanto, a DCE apresenta alta probabilidade de superestimar a TFG (12). Isso se deve, principalmente, pela secreção tubular da creatinina, em pequena quantidade, mas o suficiente para superestimar a TFG em média 10 a 40%, sobretudo em estágios mais avançados de DRC em que a secreção da CrS passa a ser mais significativa, podendo superestimar a TFG (10, 13). A correta coleta pode ser avaliada pelo bioquímico através da quantidade de creatinúria em 24 horas. Em adultos com idade até aos 50 anos, a creatinúria possui um valor de 20 a 25 mg/kg (177 a 221 micromol/kg de peso ideal) em homens e 15 a 20 mg/kg (133 a 177 micromol/kg) em mulheres. Dos 50 aos 90 anos, há um declínio progressivo da creatinúria (para cerca de 10 mg/kg nos homens), devido, essencialmente, à redução da massa muscular esquelética (14). Contudo, o fator mais importante no erro dos resultados da DCE é a aderência do paciente na coleta urinária de 24 horas. Isso leva a uma alta taxa de erro da DCE, em média mais de 30% (3), por isso, centros de referência em doenças renais desenvolveram diversas equações matemáticas para estimar a TFG baseadas numa dosagem isolada de CrS (1, 4, 15).

EQUAÇÕES MATEMÁTICAS

As equações recomendadas pelos consensos são *Modification of Diet in Renal Disease Study Group* (MDRD) e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) em adultos e a equação *Chronic Kidney Disease in Children* (CkiD) para crianças (15, 16).

A equação MDRD foi desenvolvida em 1999 e testada na população norte-americana, contando com 1.628 participantes que eram exclusivamente portadores de algum grau de DRC (17). O método de referência utilizado para medir a TFG foi a

depuração plasmática e urinária de iotalamato, através das técnicas de regressões multivariadas, originou-se essa equação, baseada em quatro variáveis: CrS, idade, sexo e etnia. Porém, segundo os autores, a etnia deveria ser utilizada somente para a população negra dos EUA, não sendo intercambiável para outros países, incluindo Brasil (18), além disso, a equação MDRD possui precisão e acurácia reduzida para pacientes com TFG normal ou subnormal (3, 5, 18).

Por sua vez, a equação CKD-EPI foi desenvolvida em 2009, também em uma população norte americana, na preposição de superar a precisão e acurácia da equação MDRD. O estudo utilizou uma coorte de 3.896 participantes com largos espectros nos níveis de TFG, desde valores acima de 90 mL/min/1,73m² até valores inferiores a 30 mL/min/1,73 m² (5, 19). Da mesma forma, o método de referência para aferir a TFG foi novamente a depuração plasmática e urinária de iotalamato. Os autores ajustaram, conforme a média de CrS populacional, adaptadas para o sexo, as regressões multivariadas com as mesmas variáveis do estudo MDRD. Após a validação externa em outras populações, a equação CKD-EPI demonstrou melhor precisão e acurácia em relação à MDRD. Assim como a MDRD, constatou-se que a equação CKD-EPI manteve a imprecisão para pacientes com menos de 30 anos ou com TFG acima de 90 mL/min/1,73 m² (5, 20).

Em crianças com DRC, a fórmula geral usada para calcular a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) depende da altura da criança, creatinina sérica e um constante "k" que é baseado no ensaio de creatinina usado pelo laboratório clínico que realiza o teste:

$$\text{TFGe} = k \times \text{altura em cm} / \text{creatinina sérica}$$

A equação para estimar a TFG em uma criança depende do tipo de ensaio laboratorial utilizado para a determinação da CrS. Quando a CrS for determinada por reação enzimática por espectrometria de massa de diluição de isótopos (IDMS), a equação simplificada desenvolvida pelo estudo da Doença Renal Crônica em Crianças (CKiD) deve ser usada, onde o valor de "k" é igual a 0,413. No entanto, o uso da equação é limitado, pois ela somente foi validada para uma faixa de TFG entre 15 e 75 mL/min/1,73 m² em crianças com menos de 18 anos de idade. Para adultos jovens (18 a 26 anos), a média da fórmula CKiD e a equação CKD-EPI adulta é a

determinação mais precisa da TFG estimada em comparação com qualquer uma das equações.

A partir da imprecisão da CKD-EPI, o estudo multicêntrico *Full Age Spectrum* (FAS) desenhou uma nova equação para ajustar as faixas etárias (indivíduos com menos de 30 anos) e de TFG >90 mL/min/1,73 m². O estudo utilizou 6.870 indivíduos saudáveis, incluindo ampla faixa de idade (2 aos 90 anos) e TFG (15 à 150 mL/min/1,73m²) (21). Os dados foram obtidos de coortes europeia e norte-americanas, utilizando diferentes métodos de medidas para a TFG: depuração urinária de inulina, depuração plasmática de iohexol, depuração urinária e plasmática de iotalamato (15). Essa equação foi construída considerando que a mediana da CrS populacional saudável possui a capacidade de ajustar os diferentes modelos matemáticos para calcular a TFGe (15, 21). A equação FAS apresentou acurácia superior em todas as faixas etárias, sendo significativamente superior às equações CKD-EPI, MDRD e CkiD (21).

2. JUSTIFICATIVA

O estudo retrospectivo “Validade das Equações Baseadas em Creatinina para Estimar a Taxa de Filtração Glomerular na Região Nordeste do Rio Grande do Sul” tem grande relevância para a prática assistencial nas áreas da saúde: ajuste de medicações, prognóstico de DRC e detectar risco de doenças cardiovasculares. Considerando que a maioria dos profissionais da saúde do Brasil (incluindo o estado do Rio Grande do Sul) desconhecem a importância da medida da TFG, utilizam apenas a CrS como marcador de função renal, o que não reflete em seu valor absoluto a TFG. Por isso, a implantação de equações matemáticas na área de assistência a saúde traz uma melhora na qualidade tanto do diagnóstico, quanto do tratamento e do prognóstico da população geral.

3. OBJETIVOS

PRIMÁRIO

Verificar a probabilidade da concordância e acurácia das equações MDRD, CKD-EPI e FAS com a DCE.

SECUNDÁRIO

- Testar a acurácia da CKD-EPI ajustada para a média da CrS na população da Região Nordeste do Rio Grande do Sul.
- Avaliar o percentual de erro na coleta urinária da DCE pelos pacientes.

4. MÉTODOS

DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo é uma coorte retrospectiva, de caráter analítico transversal, que comparou as equações matemáticas para TFGe: FAS, MDRD, CKD-EPI original e local.

POPULAÇÃO EM ESTUDO

A amostra da população foi de conveniência, composta por 2.427 participantes. No desenvolvimento deste estudo foram analisados, no período de 01 janeiro de 2010 a 31 de dezembro 2018, todos os pacientes que realizaram DCE em Caxias do Sul. Para isso, foram incluídos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e exclusão descritos abaixo.

Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão consideraram todos os pacientes maiores de 18 anos que realizaram DCE para investigação de DRC.

Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão retiraram as gestantes e as coletas de urina de 24 horas inadequadas.

DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

Definição dos termos

4.1.1.1 Doença Renal Crônica

A DRC é determinada por anormalidades funcionais ($< 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) ou estruturais dos rins por um período superior a três meses, com prejuízo à saúde (3).

Operacionalização e Categorização das Variáveis

4.1.1.2 Variáveis Biológicas

a) Idade

Variável contínua determinada pela data de nascimento que consta no registro fornecido pelo paciente. Para isso, calculamos por meio da data de nascimento que constava no prontuário e consideramos a data de realização da coleta de DCE. Participantes com idade ≥ 65 anos, foram definidos como idosos.

b) Sexo

Definido conforme o registro em prontuário como binária: masculino ou feminino.

c) Peso e Altura

Variáveis contínuas determinadas pela medição correta, usualmente realizadas por instrumentos de verificação de peso e altura. No Hospital UNIMED essas medidas foram aferidas pela equipe local e no Hospital Geral foram referenciados pelo próprio participante.

d) Área de Superfície Corporal

Medida antropométrica relacionada ao peso e altura dos pacientes. Calculada a partir da equação Dubois-Dubois para Superfície corporal (SC) (m^2)= $0,007184 \times (\text{altura (cm)}^{0,725}) \times (\text{peso (Kg)}^{0,425})$.

e) Índice de Massa Corporal (IMC)

A avaliação desta variável foi realizada por meio da relação do peso em quilogramas dividido pela altura em metros quadrados. Com base nessa referência, foram considerados obesos, os participantes com IMC ≥ 30 Kg/m².

4.1.1.3 Variáveis Laboratoriais

a) Creatinina

Produto derivado da creatina muscular, sua produção é relativamente constante durante o dia e diretamente proporcional à massa muscular. Essa substância é livremente filtrada pelos glomérulos, não é reabsorvida e apenas uma pequena parte é secretada pelos túbulos (5).

b) Depuração da Creatinina Endógena (DCE)

Medida em 24 horas, a Depuração de Creatinina Endógena consiste na remoção da creatinina do organismo, avaliando o volume de sangue que é depurado de creatinina por unidade de tempo (mL/min). Calcula-se pela equação $DCE = UV/P$, em que U é a concentração da creatinina urinária em mg/dL, V o volume urinário em mL/min (para volume de 24 horas, divide-se por 1.440) e P é concentração de CrS em mg/dL. Visto que a concentração de CrS e sua excreção são proporcionais à massa muscular, posteriormente é calculada a depuração corrigida, baseada na superfície corpórea, a partir do peso e altura do paciente (22).

MÉTODO DE COLETA DE DADOS

Durante o período de abril a outubro de 2019, foram analisados os prontuários do Hospital Geral de Caxias do Sul e do Hospital da UNIMED. Para isso, foram registradas a data de nascimento, o sexo, a etnia e os dados clínicos (peso, altura, etiologia da DRC, data da coleta da DCE). Além disso, foram consideradas as informações laboratoriais para creatinina sérica e DCE.

Coleta Depuração da Creatinina Endógena (DCE)

O teste foi realizado através da medição da CrS em uma amostra de urina colhida em 24 horas e uma amostra de sangue colhida no mesmo período. As instruções de coleta foram passadas ao paciente previamente. Para esse fim, utilizou-se o cálculo $DCE = (\text{concentração urinária}) \times \text{volume} / \text{concentração de CrS}$ e, posteriormente, calculada a depuração corrigida, baseada na superfície corpórea do paciente. Para verificar a integridade da coleta de urina 24 horas, utilizou-se a equação de cálculo de erro, $\% = 100 (24\text{-hr creatinina em mg}) / 24 (\text{peso em kg})$ para homens e $\% = 100 (24\text{-hr creatinina em mg}) / 21 (\text{peso em kg})$ para mulheres, baseada na taxa de excreção de creatinina. As amostras que não atingiram o valor de 60% a 140% foram excluídas.

Dosagem de Creatinina Sérica (CrS)

A determinação laboratorial da CrS foi obtida pelo método picrato alcalino, reação de Jaffé e rastreável ao método IDMS. Na reação de Jaffé, a creatinina reage com o picrato em meio alcalino, formando uma coloração vermelho-alaranjado e sua

absorbância é medida colorimetricamente (12, 23). Contudo, a dosagem de CrS também pode ser realizada por método enzimático, que possui menos interferências e é baseado em enzimas que degradam a creatinina, sendo superior ao método de Jaffé (12, 24).

Conforme diagnósticos fornecidos pela Roche, observa-se uma diferença média sistemática de 0,30 mg/dL entre a técnica de Jaffé e as técnicas enzimáticas. O fabricante recomendou subtrair sistematicamente 0,30 mg/dL dos resultados de Jaffé para, assim, ficar mais próximo dos resultados enzimáticos. E essa compensação matemática é conhecida como técnica “Jaffé compensada” (25).

Toda as dosagens de CrS foram rastreáveis ao método IDMS, considerado o método padrão ouro para a dosagem dessa substância, essa rastreabilidade é realizada por meio de calibração com amostras fornecidas pelo fabricante e atendendo às recomendações das diretrizes de nefrologia. O cálculo da mediana da CrS, foi realizado com base em 30.000 dosagens de CrS de uma população saudável da região nordeste do Rio Grande do Sul e encontramos o valor de 1,0 mg/dL em homens e 0,80 mg/dL em mulheres.

4.1.1.4 Padrão de referência para desempenho das equações

Os desempenhos das equações foram comparados considerando a DCE como padrão de referência na população geral e com TFG <60 mL/min/1.73 m².

PROCESSAMENTO DE DADOS

Após a coleta, os dados foram armazenados em planilha no Software Microsoft Excel 2016. Inicialmente, a idade foi calculada pela diferença entre a data da primeira consulta e a data de nascimento. Então, os demais dados foram digitados e depois conferidos, a fim de evitar erros de registro. Por fim, a TFG foi calculada para cada entrada de creatinina sérica utilizando a equação do estudo CKD-EPI, MDRD, FAS e CKD-EPI localmente modificada (tabela 1).

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética Em Pesquisa da Universidade de Caxias do Sul CAAE 08129019.9.0000.5341. Por tratar-se de um estudo retrospectivo, foi solicitada a dispensa do uso do Termo de Consentimento

Livre e Esclarecido (TCLE). A dispensa do uso de TCLE se fundamentou: i) por ser um estudo observacional retrospectivo, que empregou apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição, sem necessidade de interação com os indivíduos da pesquisa ou utilização de material biológico; ii) porque todos os dados foram manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes da pesquisa; iii) porque os resultados decorrentes do estudo foram apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e iv) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante da pesquisa e, conseqüentemente, sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e os demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometeram individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes desta pesquisa apenas para os fins descritos e todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na resolução no 466/12 do Conselho Nacional de Saúde foram cumpridas.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com os softwares R-project 3.4.2 (2017). Então, utilizamos o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram expressas por meio de suas frequências e de seu percentual para análise de associação entre elas, para tal, utilizou-se o teste Qui-quadrado. As variáveis numéricas foram expressas por mediana e intervalo interquartil (IQR) para minimizar os efeitos dos valores extremos aberrantes (*outliers*) para os valores de TFG e DCE.

Utilizamos a Regressão Quantílica para cálculo do viés mediano, IQR e limites de concordância (LoAS). A regressão quantílica é usada quando há estimativas dos diferentes quantis (como a mediana), além disso, uma vantagem de usar esse tipo de regressão para estimar a mediana, em vez da regressão de mínimos quadrados ordinários para estimar a média, é que o resultado da regressão quantílica vai ser

mais robusto, em resposta aos valores extremos. Assim, ela pode ser vista como uma analogia natural em análise de regressão a prática de usar diferentes medidas de tendência central e dispersão estatística para obter uma análise mais abrangente e mais robusta (26). Outra vantagem da regressão quantílica é que qualquer quantil pode ser estimado.

Na análise de performance entre as equações foram considerados três critérios: viés mediano, concordância e acurácia. A precisão utilizou o viés mediano e o IQR, esse viés foi avaliado através da razão mediana entre a TFG estimada (TFGe) e a DCE. O IQR dessa razão mediu as flutuações de dispersão das diferenças ao redor da mediana.

O teste para concordância utilizou o método de LoAs de Bland-Altman, esse procedimento estatístico e gráfico compara dois métodos que são usados para mensuração de variáveis clínicas. O procedimento é realizado da seguinte forma: calcula-se a diferença entre as medidas obtidas pelos dois métodos, a mediana e a área de 95% na distribuição normal dessas diferenças. Assim, é esperado que 95% dos valores dessa diferença fique entre a mediana e o percentil 2,5 e 97,5. Esse intervalo é chamado de “limite de concordância”, e se a faixa de variação desse intervalo for grande, conclui-se que não há concordância entre os dois métodos. A partir do exame visual do gráfico, observa-se a grande dispersão dos dados, então, se os dois métodos forem concordantes, os valores da diferença entre os dois iriam se situar próximo ao valor 1.

A correlação de Spearman foi usada para examinar a associação entre a DCE e as equações. O coeficiente ρ de Spearman mede a intensidade da relação entre variáveis ordinais. Usa, em vez do valor observado, apenas a ordem das observações. Deste modo, este coeficiente não é sensível a assimetrias na distribuição, nem a presença de “*outliers*”, não exigindo, portanto, que os dados provenham distribuições normais. Os valores maiores 0,900 indicam uma correlação muito forte, 0,700 a 0,900 positivo uma correlação forte, 0,500 a 0,699 indica uma correlação moderada e abaixo de 0,500 uma correlação fraca. As correlações eram comparadas pela técnica de sobreposição dos intervalos de confiança, sendo a densidade dos valores diferentes para a determinação de diferença estatística.

A acurácia de cada equação (% de erro), ou quão bem ela representa a real função renal foi avaliada, a partir da comparação de seus resultados com os resultados do método padrão. Para isso, empregamos a seguinte equação: $(\text{valor preditivo [TFGe]} - \text{valor real [DCE]}) \times 100 / \text{DCE}$. Por fim, utilizamos a variabilidade das medidas de TFGe que estavam em 30% acima e abaixo dos valores da DCE.

O intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi calculado para todas as medidas através de reamostragem (*Bootstrapping*) por meio da técnica do percentil com 2000 simulações.

Consideramos estatisticamente a diferença entre as equações e a DCE após correção *de Holm-Bonferroni* que reduz a inflação do valor alfa, o valor de $p < 0,05$.

Tabela 1: Equações usadas para estimar a taxa de filtração glomerular(mL/min/1.73m²)

Nome	Equações de estimativa da TFG (TFGe em mL/min/1.73 m ²)
CKD-EPI Local	Mulheres; CrS ≤ 0.8, eTFG = $144 \times \left[\frac{\text{CrS}}{0.8}\right]^{-0.329} \times [0.993]^{\text{Idade}}$
	Mulheres; CrS > 0.8, eTFG = $144 \times \left[\frac{\text{CrS}}{0.8}\right]^{-1.209} \times [0.993]^{\text{Idade}}$
	Homens; CrS ≤ 1.0, TFG = $141 \times \left[\frac{\text{CrS}}{1.0}\right]^{-0.411} \times [0.993]^{\text{Idade}}$
	Homens; CrS > 1.0, eTFG = $141 \times \left[\frac{\text{CrS}}{1.0}\right]^{-1.209} \times [0.993]^{\text{Idade}}$
CKD-EPI	Mulheres; CrS ≤ 0.7, eTFG = $144 \times \left[\frac{\text{CrS}}{0.7}\right]^{-0.329} \times [0.993]^{\text{Idade}}$
	Mulheres; CrS > 0.7, eTFG = $144 \times \left[\frac{\text{CrS}}{0.7}\right]^{-1.209} \times [0.993]^{\text{Idade}}$
	Homens; CrS ≤ 0.9, TFG = $141 \times \left[\frac{\text{CrS}}{0.9}\right]^{-0.411} \times [0.993]^{\text{Idade}} \times [1.159 \text{ se negro } *]$
	Homens; CrS > 0.9, eTFG = $141 \times \left[\frac{\text{CrS}}{0.9}\right]^{-1.209} \times [0.993]^{\text{Idade}} \times [1.159 \text{ se negro } *]$
MDRD*	eTFG = $175 \times (\text{CrS})^{-1.154} \times \text{idade}^{-0.203} \times [0.742 \text{ se mulheres}] \times [1.159 \text{ se negros } *]$
FAS	$2 \leq \text{Idade} \leq 40$: eTFG = $107.3 \times \frac{Q}{\text{CrS}}$
	Idade > 40: eTFG = $107.3 \times \frac{Q}{\text{CrS}} \times 0.988^{\text{Idade}-40}$
	com Q = 1.0 mg/dL em Homens e 0.8mg/dL em Mulheres

Abreviações: CrS: Creatinina Sérica; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease–Epidemiology Collaboration*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease Study*; FAS: *Full Age Spectrum*.

5. RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

Dos 2.427 participantes, 1.119 (46,1%) tiveram suas medidas excluídas por coleta inadequada de urina 24 horas e 27 (1,1%) tinham idade inferior a 18 anos. Então, isso resultou em 1.281 medidas elegíveis para análise (Figura1).

As características demográficas dos 1.281 participantes estão descritas na tabela 2. A idade mediana entre os participantes foi de 53,0 [IQR: 38,0; 65,0] anos, dos integrantes com idade ≥ 65 anos corresponderam a 325 (25,3%) e 485 (37,8%) eram mulheres. O índice de massa corporal (IMC) mediano foi de 26,0 [IQR: 24,0; 29,0] kg/m^2 e 255 participantes (19,9%) foram classificados com obesidade. No estudo, 320 (24,9%) participantes apresentavam DCE $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

A mediana [IQR] da DCE e CrS foi de 94,0 [IQR: 60,0; 124,0] mL/min/1,73 m^2 e 1,10 [IQR: 0,80; 1,50] mg/dL na população total, respectivamente. No grupo com DCE $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, a mediana da DCE foi de 31,0 [IQR: 21,0; 44,0] mL/min/1,73 m^2 e da CrS 2,90 [IQR: 1,88; 4,30] mg/dL .

COMPARAÇÃO DE DESEMPENHO DE EQUAÇÃO

Precisão

A performance entre as equações encontra-se na tabela 3. Em relação ao viés mediano [95% IC] a equação FAS apresentou melhor precisão entre as equações CKD-EPI, CKD-EPI local e MDRD (0,92 [0,89; 0,94] vs. 1,15 [1,12; 1,17], 0,75 [0,73; 0,77], 0,74 [0,51; 0,76], respectivamente). No grupo com DCE $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ a FAS e CKD-EPI local exibiram melhor precisão comparado com CKD-EPI e MDRD (1,05 [0,97; 1,09], 0,90 [0,86; 0,98] vs. 0,63 [0,61; 0,68], 0,65 [0,62; 0,70], respectivamente, $P < 0,01$).

O desempenho das equações CKD-EPI, CKD-EPI local, FAS e MDRD foram semelhantes na precisão com IQR [95% IC] (0,18 [0,17; 0,20], 0,23 [0,22; 0,24], 0,18 [0,17; 0,19] e 0,22 [0,21; 0,23], respectivamente, $P =$ não significativo). No grupo dos participantes com DCE $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ os resultados também foram semelhantes, conforme descrito na tabela 3.

Acurácia

Na população total, a equação CKD-EPI local apresentou melhor acurácia P_{30} [95% IC] do que as equações CKD-EPI, MDRD e FAS (90,5% [88,7; 92,0] vs. 58,7% [56,0; 61,6], 50,5% [45,0; 56,5], 82,0% [79,7; 84,0], respectivamente, $P < 0,01$). No grupo DCE < 60 mL/min/1,73 m² as equações CKD-EPI local e FAS apresentaram melhor acurácia P_{30} [95% IC] do que as equações CKD-EPI e MDRD (85,5% [81,0; 90,0], 88,0% [84,0; 92,0] vs. 52,0% [46,0; 58,0] e 53,0% [47,0; 58,5], respectivamente $P < 0,01$).

Análise de concordância de Bland-Altman

Na população total, em relação aos limites de concordância (LoAs 2,5%) [IC 95%] as equações CKD-EPI, CKD-EPI local, MDRD e FAS, subestimaram a DCE (0,66 [0,64; 0,69], 0,45 [0,42; 0,47], 0,47 [0,44; 0,49] e 0,63 [0,60; 0,67] respectivamente). Em relação aos limites de concordância (LoAs 97,5%) [IC 95%] as equações, CKD-EPI e FAS, superestimaram a DCE (1,65 [1,62; 1,67] e 1,29 [1,24; 1,33], respectivamente), enquanto as equações CKD-EPI local e MDRD possuem tendência de concordância próximo da igualdade com a DCE (1,00 [0,98; 1,27] e 0,98 [0,95; 1,02]).

No grupo dos participantes com DCE < 60 mL/min/1,73m², para LoAs 2,5% [IC 95%] as equações CKD-EPI, CKD-EPI local, MDRD e FAS subestimaram a DCE (0,37 [0,17; 0,40], 0,51 [0,24; 0,53], 0,37 [0,28; 0,45] e 0,60 [0,49; 0,68] respectivamente). Em relação aos limites de concordância para altos de LoAs 97,5% [IC 95%], as equações CKD-EPI e MDRD, subestimaram a DCE (0,88 [0,86; 0,98] e 0,86 [0,80; 1,04]) e as equações CKD-EPI local e FAS superestimaram a DCE (1,26 [1,25; 1,50] e 1,40 [1,39; 1,51] respectivamente) conforme os dados apresentados na tabela 3.

Os gráficos presentes na figura 3 representam a regressão mediana da DCE com cada uma das equações. Com base nesses gráficos, notamos que há uma boa correlação entre a DCE e as equações CKD-EPI, CKD-EPI local, MDRD e FAS. A linha central pontilhada, nesses gráficos, representa a reta de regressão com as linhas contínuas representando os intervalos de confiança de 95%. Quanto a correlação de Spearman, não encontramos diferenças significativas entre as equações e a DCE (tabela 2), com valores de correlação robusta entre si. Entretanto, a correlação reduziu para DCE < 60 mL/min/1,73 m².

Figura 1. Fluxograma de formação de coorte

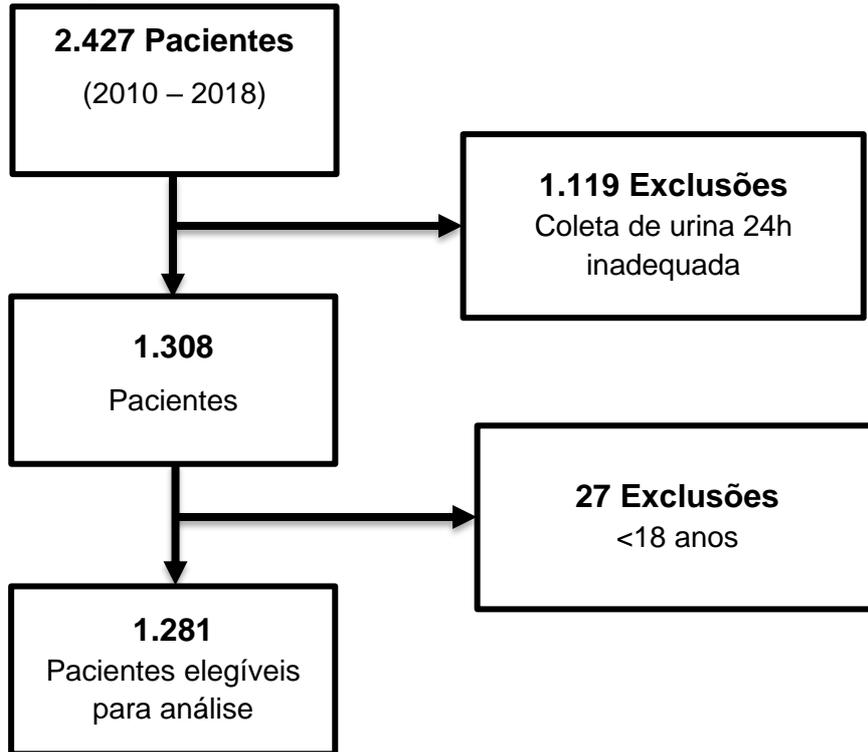


Table 2- Características da População

Características	População total	DCE <60 mL/min/1.73 m²
Número de participantes (%)	1,281 (100,0)	320 (24,9)
Mediana [IQR] idade, anos	53,0 [38,0; 65,0]	61,0 (49,0; 72,0)
≥65 anos, n (%)	325 (25,3)	136 (42,5)
Mulheres, n (%)	485 (37,8)	85 (26,5)
Mediana [IQR] peso, Kg	74,0 [65,0; 85,0]	70,0 [65,0; 80,0]
Mediana [IQR] altura, cm	169 [162; 175]	170 [162; 175]
Mediana [IQR] SC, m ²	1,84 [1,71; 1,98]	1,81 [1,70; 1,93]
Mediana [IQR] IMC, Kg/m ²	26,0 [24,0; 29,0]	25,0 [23,0; 28,0]
IMC ≥30.0, n (%)	255 (19,9)	56 (17,5)
Mediana [IQR] CrS, mg/dL	1,10 [0,80; 1,50]	2,90 [1,88; 4,30]
Mediana [IQR] DCE, mL/min/1.73 m ²	94,0 [60,0; 124,0]	31,0 [21,0; 44,0]

DCE ,Depuração da Creatinina Endógena; DP, Desvio-Padrão; IQR, intervalo interquartil;SC, superfície corporal; IMC, índice de massa corporal; CrS, creatinina sérica; DRC, doença renal crônica.

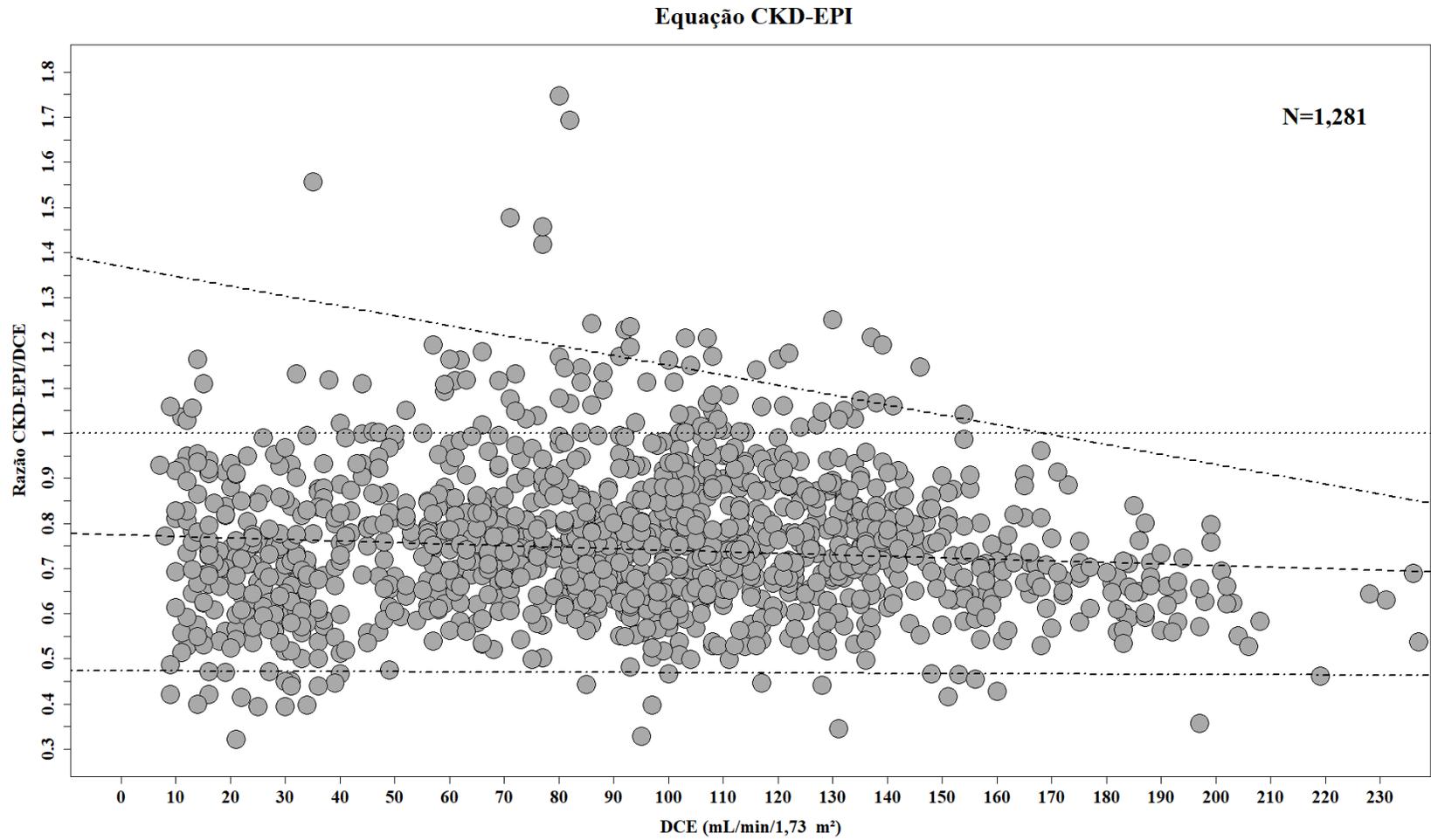
Tabela 3- Viés, precisão, e acurácia das quatro equações para TFGe.

	Viés (95% IC)	IQR (95% IC)	LOAs 2,5% (95% IC)	LOAs 97,5% (95% IC)	P₃₀ (95% IC)	Spearman (95% IC)
Toda População (N 1.281)						
CKD-EPI	1,15 (1,12; 1,17)	0,18 (0,17; 0,20)	0,66 (0,64; 0,69)	1,65 (1,62; 1,67)	58,7 (56,0; 61,6) [‡]	0,900 (0,881; 0,916)
CKD-EPI local	0,75 (0,73; 0,77)	0,23 (0,22; 0,24)	0,45 (0,42; 0,47)	1,00 (0,98; 1,27)	90,5 (88,7; 92,0)	0,893 (0,873; 0,910)
MDRD	0,74 (0,51; 0,76)	0,18 (0,17; 0,19)	0,47 (0,44; 0,49)	0,98 (0,95; 1,02)	50,5 (45,0; 56,5) [‡]	0,895 (0,881; 0,915)
FAS	0,92 (0,89; 0,94)	0,22 (0,21; 0,23)	0,63 (0,60; 0,67)	1,29 (1,24; 1,33)	82,0 (79,7; 84,0) [‡]	0,908 (0,888; 0,922)
DCE <60 mL/min/1,73 m² (N= 320)						
CKD-EPI	0,63 (0,61; 0,68) [‡]	0,20 (0,18; 0,23)	0,37 (0,17; 0,40)	0,88 (0,86; 0,98)	52,0 (46,0; 58,0) [‡]	0,880 (0,830; 0,918)
CKD-EPI local	0,90 (0,86; 0,98)	0,29 (0,24; 0,32)	0,51 (0,24; 0,53)	1,26 (1,25; 1,50)	85,5 (81,0; 90,0)	0,878 (0,827; 0,915)
MDRD	0,65 (0,62; 0,70) [‡]	0,20 (0,17; 0,22)	0,37 (0,28; 0,45)	0,86 (0,80; 1,04)	53,0 (47,0; 58,5) [‡]	0,880 (0,832; 0,916)
FAS	1,05 (0,97; 1,09)	0,24 (0,20; 0,29)	0,60 (0,49; 0,68)	1,40 (1,39; 1,51)	88,0 (84,0; 92,0)	0,862 (0,811; 0,901)

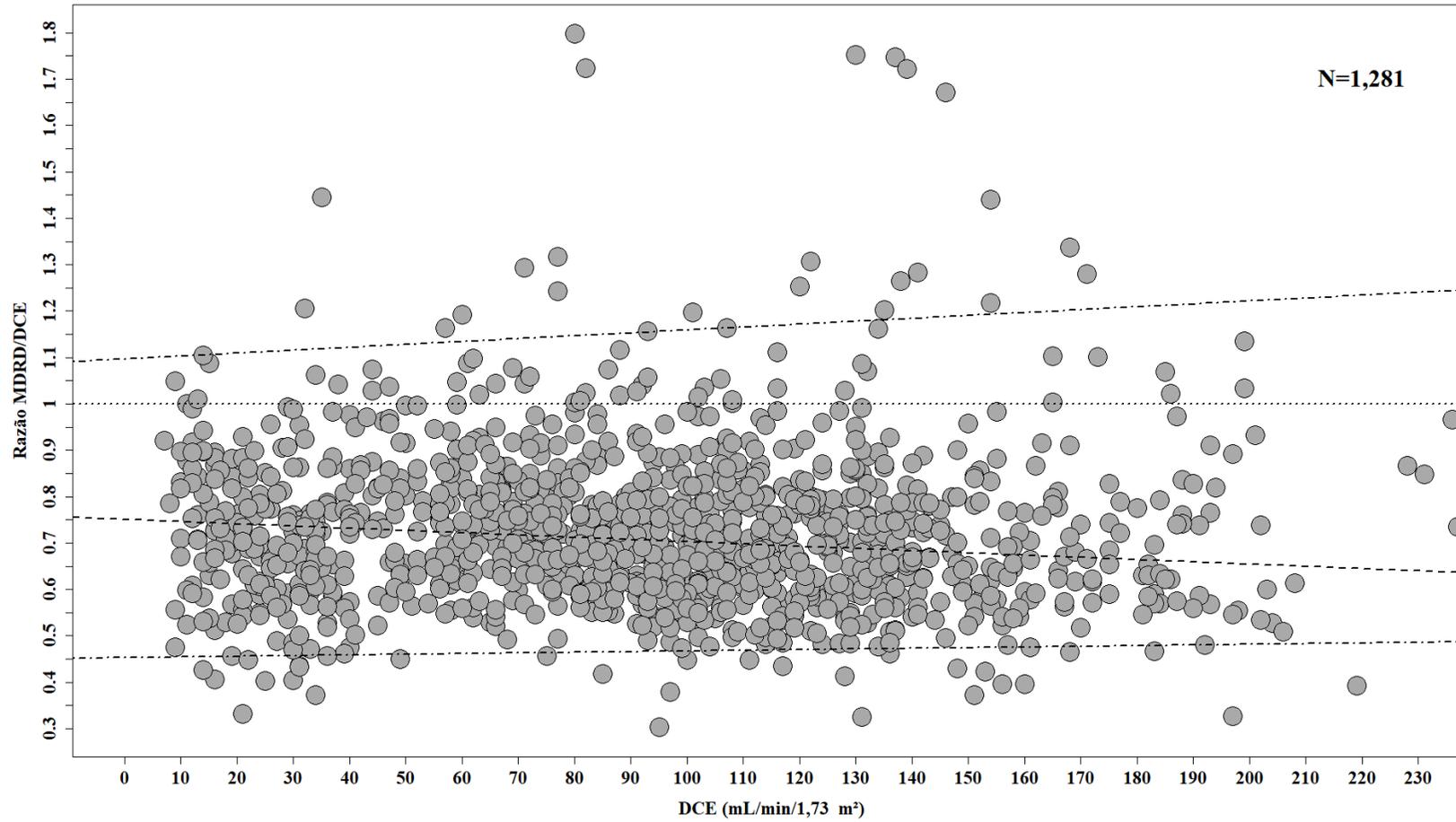
LOAs: limites de concordância, P₃₀: acurácia 30 %, IQR: Intervalo interquartil, 95% IC: Intervalo de confiança de 95%.

[‡]P < 0,05 favorecendo CKD-EPI local

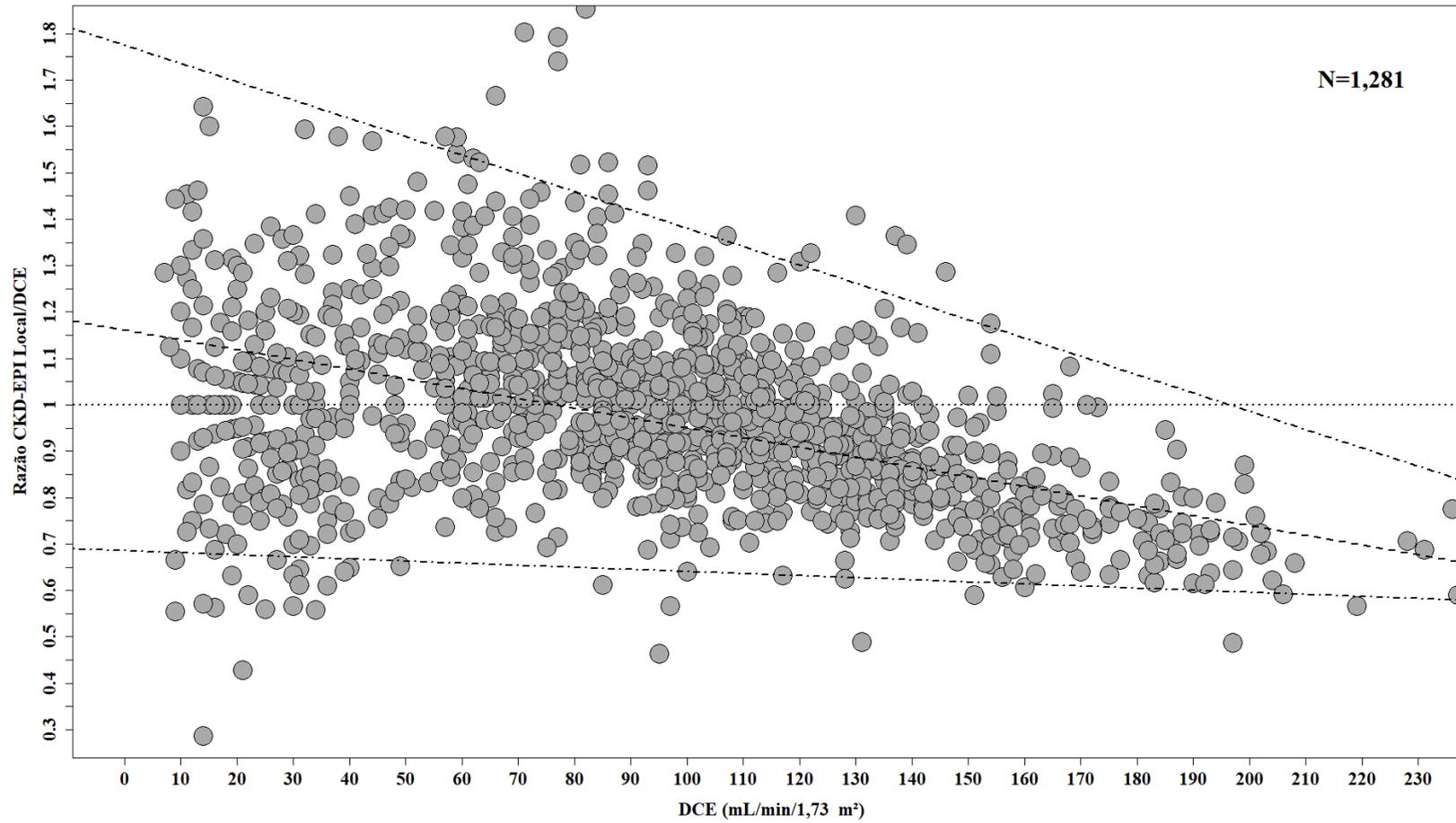
Figura 2 –Gráficos de Bland-Altman entre DCE e equações CKD-EPI, MDRD, CKD-EPI local e FAS.



Equação MDRD



Equação CKD-EPI Local



Equação FAS

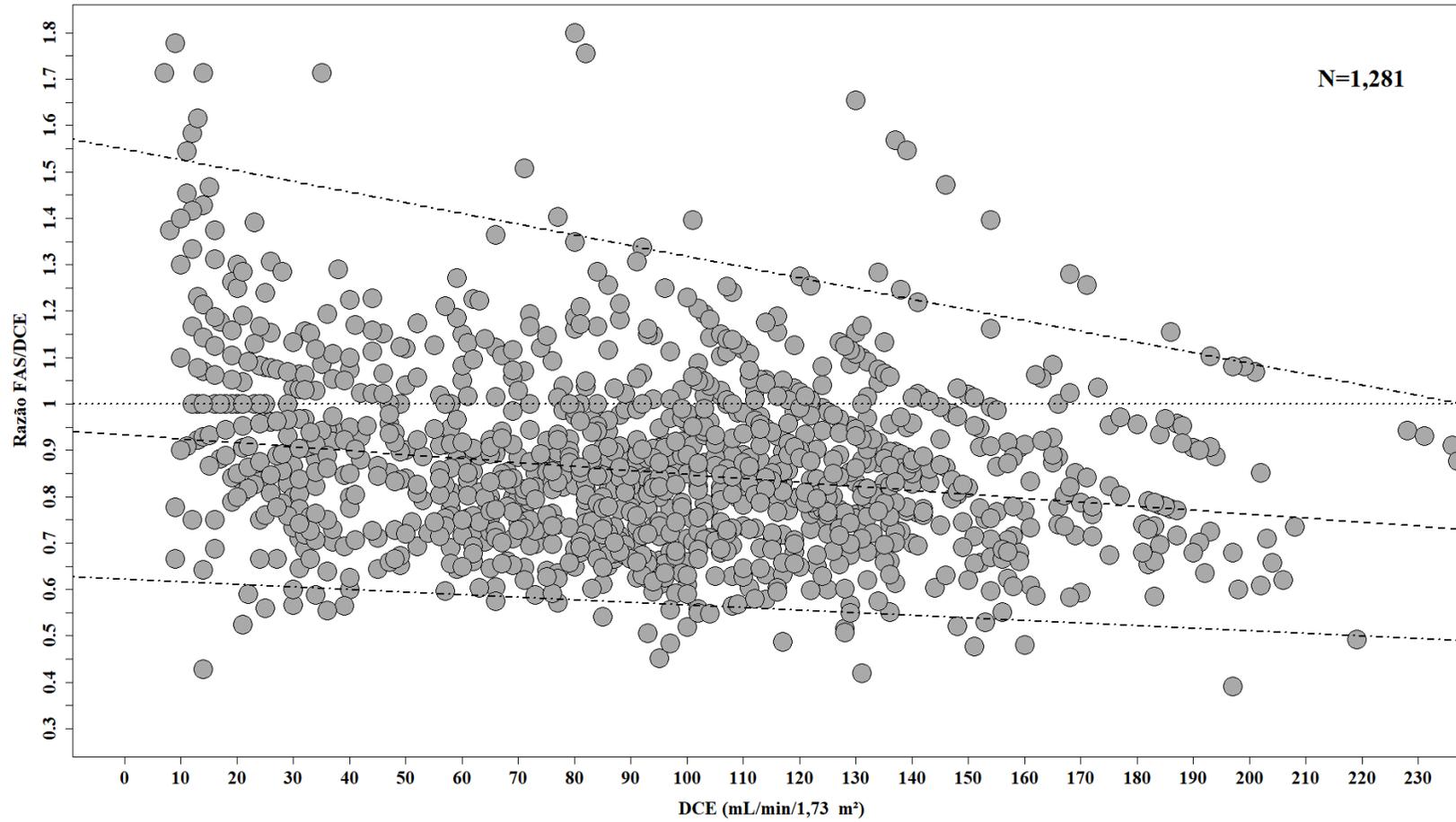
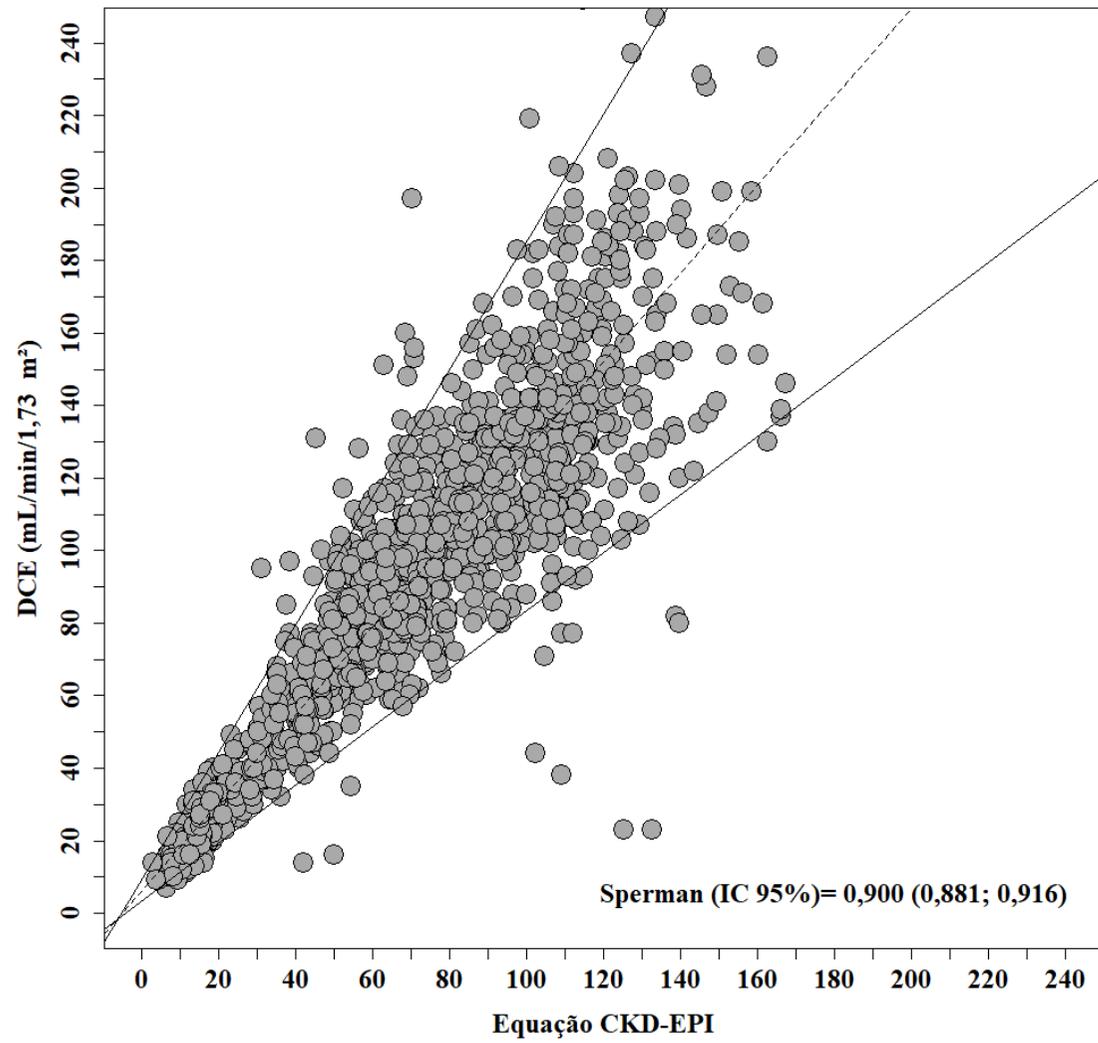
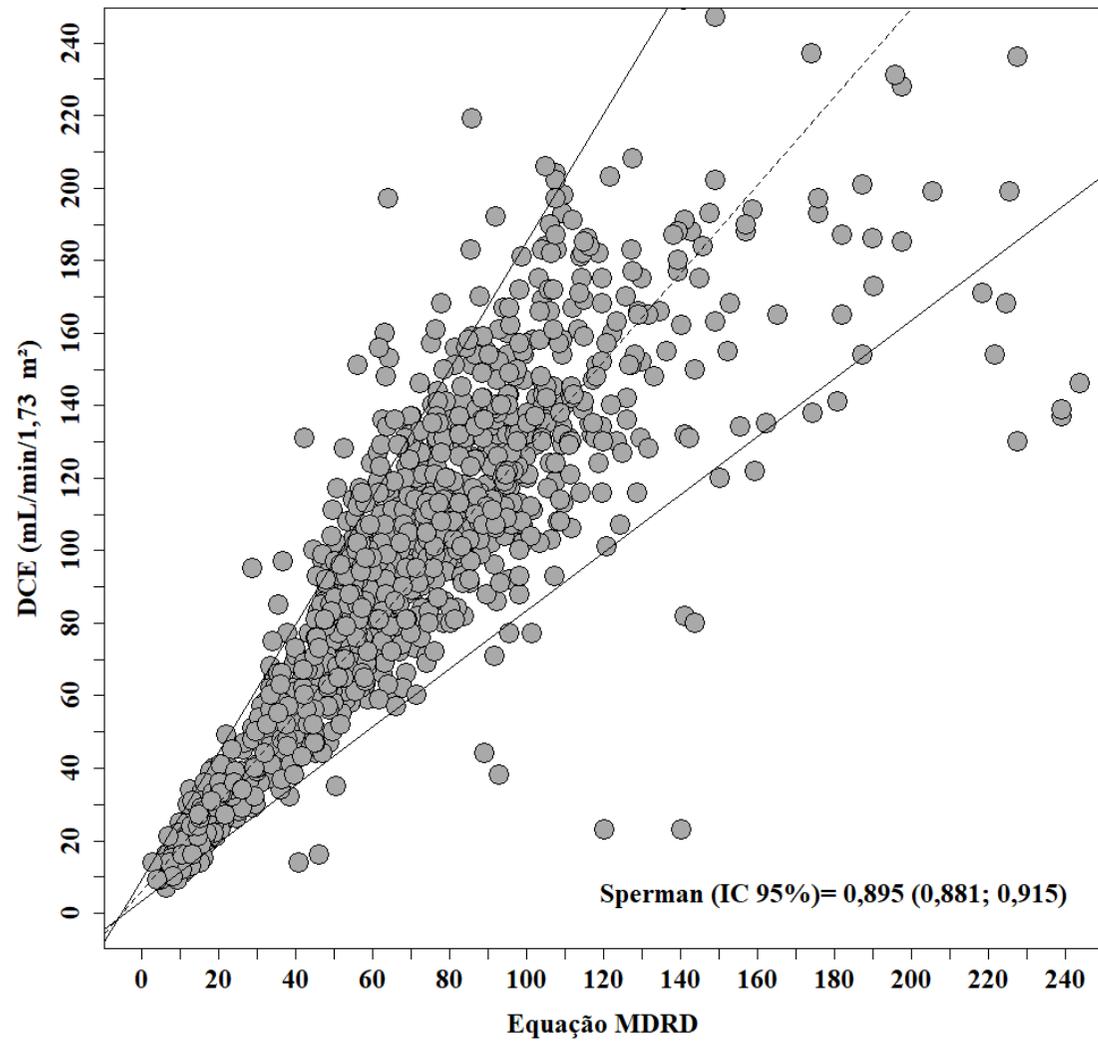
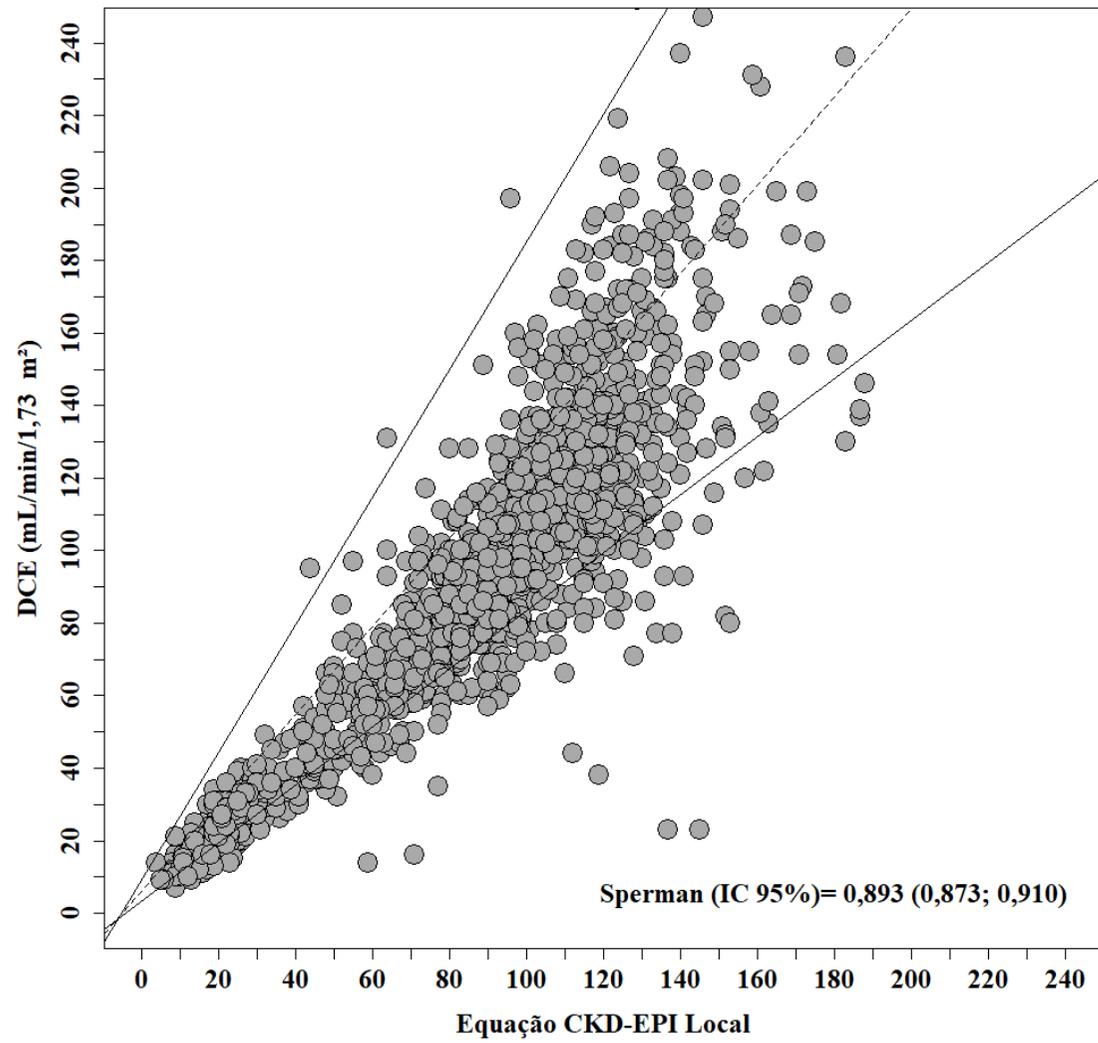
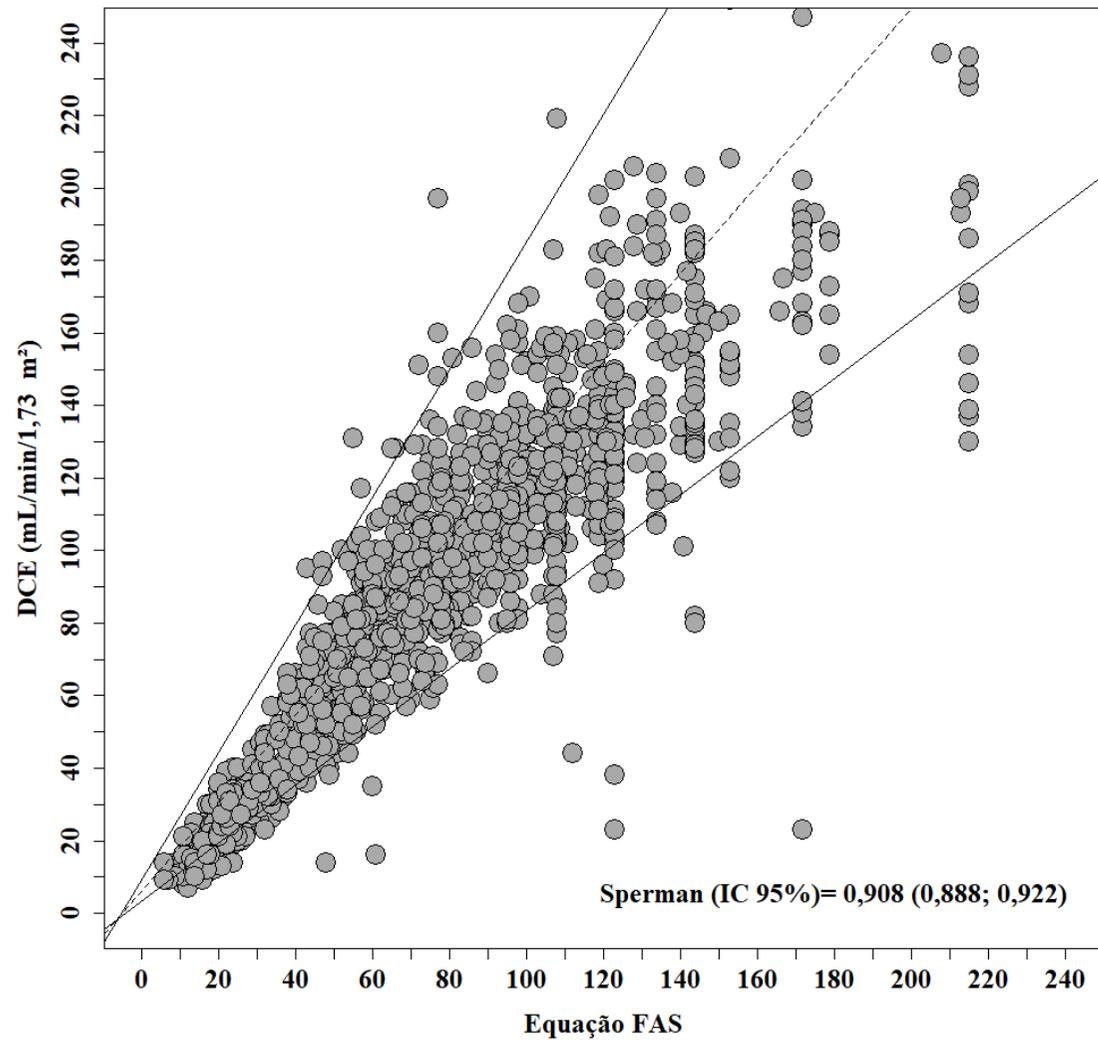


FIGURA 3 – Regressão quantil e Correlação Sperman entre DCE e equações CKD-EPI, MDRD, CKD-EPI local e FAS.









6. DISCUSSÃO

A redução da TFG está relacionada ao aumento da mortalidade, morbidade, limitações e perda da qualidade de vida, geralmente precedendo a sintomatologia da DRC (5, 27). Atualmente, a DRC é considerada um problema de saúde pública mundial com aumento exponencial da sua prevalência em razão do envelhecimento, hipertensão arterial, a diabetes, a obesidade e uso indiscriminado de drogas nefrotóxicas (27, 28). Dessa forma, o uso da TFG pode permitir um diagnóstico precoce e manejo adequado da DRC (28, 29). Todavia, a dificuldade de obter uma medida direta da TFG com métodos simples e economicamente viáveis levou a construção de equações para a predição da TFG (30, 31). Portanto, o desempenho das equações em relação à medidas de referência para TFG, através do viés, a precisão, acurácia e outras análises, são sugeridas pelas diretrizes de nefrologia (3, 32, 33).

A pesquisa das equações baseadas em CrS para aprimorar a precisão da TFG tem sido uma linha de pesquisa relevante e desafiadora em grandes centros de pesquisa pelo mundo (29). A aplicação da equação mais precisa e acurada melhora a decisão clínica, gerando reflexos importantes na saúde individual e pública (19, 29). As equações atualmente disponíveis são afetadas por diferentes graus de imprecisão e podem fornecer TFGs discrepantes (21, 34).

A equação pioneira Cockcroft-Gault baseada na DCE foi referência para TFG até 1999, mas acabou sendo suplantada por alto viesamento e baixa acurácia para a TFG (12). Isso se deve à superestimação acima de 20% da DCE em relação às medidas diretas da TFG (12, 31). Por esse motivo, a equação MDRD foi concebida na tentativa de minimizar esses erros. Ela baseou-se na medida direta da TFG com a depuração urinária e plasmática do iotalamato (17). Essa equação utiliza como parâmetros a CrS, sexo, idade e etnia afro-americana para cálculo da TFG.

Em vários estudos, a equação MDRD apresentou superioridade em relação a equação Cockcroft-Gault, (P_{30} de 87% vs. 79%, respectivamente) (35, 36). Porém, a equação MDRD subestima a TFG em indivíduos com TFG >60 mL/min/1,73 m², aumentando o risco de superestimar a prevalência da DRC (35, 37). No Sri Lanka um estudo com média de DCE de 73,5 mL/min/1,73 m² (DP: 33,4) a equação MDRD apresentou uma acurácia P_{30} de 58% e uma moderada correlação ($r=0,638$) (38).

Outro estudo no Paquistão, com médias de idade de 56 anos (DP:14,02) e de DCE de 43,85 (DP:33,57) mL/min/1,73m², apresentou uma moderada correlação (r= 0,788) entre a equação MDRD e DCE (39). Na Etiópia, um estudo de participantes com HIV e média da DCE de 99 (DP: 37) mL/min/1,73 m², a equação MDRD apresentou uma acurácia P₃₀ de 43% e uma moderada correlação (r=0,530) (40). Um estudo realizado Italiano com média da DCE de 125,7 (DP: 46) mL/min/1,73m², que encontrou uma fraca correlação (r=0,430) entre a equação MDRD e DCE (41). Um estudo europeu, com mediana da DCE de 63 mL/min/1,73 m² (IQR: 53,0-76,3) apresentou uma acurácia P₃₀ de 84,3% e moderada correlação (r=0,695) entre a MDRD e DCE (42). Estudos brasileiros, um em Minas Gerais, com média da DCE de 80,7 mL/min/1,73 m² (DP: 4,4) apresentou fraca correlação (r=0,360) entre a MDRD e DCE (43) e outro realizado no Maranhão, com média da DCE de 62,6 mL/min/1,73 m² (DP: 23,1) apresentou acurácia P₃₀ de 70%(44). Em nosso estudo, a equação MDRD demonstrou resultados semelhantes aos apresentados nessas pesquisas, com baixa precisão e acurácia. Nos valores mais baixos da DCE a equação MDRD subestimou a DCE, concordando com um estudo realizado nos Estados Unidos da América, que subestimou em 44% nas faixas de 40-70 mL/min da DCE (45).

A equação CKD-EPI foi desenvolvida para contornar as limitações da MDRD, a partir de uma coorte incluindo indivíduos portadores ou não de DRC. Essa equação utilizou as mesmas variáveis e método de referência da MDRD (19). No estudo CKD-EPI, a equação ofereceu maior precisão em indivíduos com DRC e/ou com TFG mais próximas da normalidade, favorecendo uma classificação de DRC mais precisa em relação à equação MDRD (46). Um estudo europeu concluiu que a superioridade da equação CKD-EPI em relação à MDRD deve-se, basicamente, ao viés reduzido da CKD-EPI em relação à MDRD (2,5 mL/min/1,73m² vs. 5,5 mL/min/1,73 m², respectivamente). Porém, a precisão e acurácia permaneceram praticamente inalterados entre elas (19, 47).

Um estudo no Rio Grande do Sul comparou a CKD-EPI e MDRD com a depuração plasmática de etilenodiaminotetraacetato marcado com ⁵¹Cromo (Cromo EDTA), em indivíduos saudáveis ou com DRC. Os autores constataram melhor desempenho no grupo com Cromo EDTA >60 mL/min/1,73 m², mas com baixa precisão e superestimação da TFG com Cromo EDTA <60 mL/min/1,73 m². Esse estudo apresentou um P₃₀ de 78% e 72%, para as equações CKD-EPI e MDRD

respectivamente (48). Em pesquisas que utilizaram a DCE, a equação CKD-EPI e MDRD apresentaram acurácias P_{30} de 46% a 73% de 43% a 58%, respectivamente (38, 40). Em nosso estudo, encontramos uma acurácia inferior aos estudos da literatura com as equações CKD-EPI original e da MDRD, sem diferenças estatísticas na precisão e acurácia entre elas.

A equação CKD-EPI original foi desenvolvida em população norte-americana, com a CrS modelada para os valores médios de 0,7 mg/dL para mulheres e 0,9 mg/dL para homens (49). Os autores recomendam o ajuste da CrS para valores locais (19, 38, 50) entretanto, há raros estudos que o fazem, e também as diretrizes KDIGO trazem essa informação (3). Seguindo as orientações dos autores da equação CKD-EPI original, nós ajustamos para a população na região nordeste do Rio Grande do Sul, através da média da CrS com uma amostra representativa (30 mil creatininas em pessoas saudáveis). Assim, nós obtivemos os valores de 0,8 mg/dL para mulheres e 1,0 mg/dL para homens, sendo superiores aos norte americanos. Dessa forma, conseguimos melhorar a acurácia da equação CKD-EPI original. A CKD-EPI local apresentou melhor acurácia entre todas as equações avaliadas, com 90,5% dos participantes dentro dos 30% dos valores da TFG medida por DCE, sendo satisfatório para interpretação clínica conforme recomendado pelas diretrizes (3). Além disso, apresentou uma tendência de concordância próximo da igualdade nos valores mais altos da DCE. O resultado do ajuste da equação CKD-EPI local em nosso estudo, está de acordo com estudos semelhantes que utilizaram as equações recomendadas (CKD-EPI e MDRD), ajustaram conforme a população e obtiveram melhores resultados. Como exemplo, um estudo da Tailândia que acrescentou fator racial tailandês à equação MDRD e apresentou melhor acurácia (P_{30} de 74% vs 84%) (51). Em Taiwan, a equação CKD-EPI quando ajustada para a população local, apresentou melhor acurácia (P_{30} de 54% vs 62,7)(52). Um estudo Japonês, o coeficiente da equação MDRD foi também ajustada para a população e obteve uma acurácia superior (P_{30} de 77% vs. P_{30} de 59% - não ajustada) (53).

Os autores do estudo FAS descreveram ligeira superioridade sobre a CKD-EPI original e MDRD (54). Enquanto a equação CKD-EPI original prevê um declínio da TFG a partir dos 18 anos, a FAS considera o declínio da TFG somente a partir de 40 anos (55). Segundo os autores, a equação FAS foi uma alternativa para TFGe, pela sua simplicidade, acurácia adequada independente das faixas etárias e TFG medida

(15, 21). Entretanto, a população no estudo FAS era exclusivamente europeia de caucasianos, não sendo testada em outros países (21). Nosso estudo é o primeiro na América Latina que aplicou a equação FAS numa amostra razoável, com bom desempenho nessa, em relação ao viés e acurácia. Porém, não atingiu a acurácia P_{30} recomendada acima de 90%, superestimando em valores mais altos da DCE.

No nosso estudo, utilizamos a DCE como medida de função renal, pois é amplamente utilizada na prática clínica; porém, é reconhecida por superestimar a TFG (12, 38). Essa superestimação ocorre principalmente pela secreção tubular proximal de 10% a 40% da creatinina urinária, sendo mais intensa quando há DRC (13, 22, 56). Essa redução na filtração e excreção da creatinina provoca um aumento da CrS e conseqüentemente a elevação a sua secreção (56). Outro erro relevante na DCE são as coletas inadequadas de urina em 24 horas (12). A maioria dos estudos apontam que há uma probabilidade elevada de erro na coleta da DCE, mas até o momento não encontramos uma quantificação deste equívoco na literatura (57-59). Nosso estudo constatou que 46% das medidas foram excluídas por coleta inadequada de urina. O uso de equações na prática clínica para TFGe, podem minimizar os erros da DCE, pois as equações são ajustadas com fatores que podem interferir na produção da CrS, como idade, sexo, superfície corporal e raça (24, 60). Em nosso estudo, as equações mostraram correlação moderada a forte com a DCE, principalmente na CKD-EPI local.

Os pontos fortes do nosso estudo foram:

1. Amostra representativa da população nordeste do Estado do Rio Grande do Sul.
2. Todas as dosagens da CrS serem padronizadas pelo método de IDMS.
3. Métodos estatísticos robustos para avaliação da performance das equações versus a DCE.

Porém, o nosso estudo apresentou várias limitações:

1. O caráter retrospectivo, baseado em prontuários laboratoriais que não havia identificação adequada das doenças de base
2. Os desempenhos das equações não foram avaliados especificamente em subgrupos de classificação da DRC.

3. Falta de representatividade da etnia negra na população.
4. Ausência de um método de referência para TFG.

7. CONCLUSÕES

Nós constatamos que:

1. A equação CKD-EPI Local apresentou melhor acurácia do que as equações recomendadas pela sociedade de Nefrologia: MDRD e CKD-EPI. Uma equação para TFG_e apresenta melhor desempenho quando aplicada em populações semelhantes as que foi desenvolvida, tornando difícil que uma mesma equação funcione igualmente em diversas populações (19). Portanto, o nosso ajuste da CrS levou a uma melhor acurácia da equação CKD-EPI. Isso demonstra a importância do ajuste no modelo das equação para as particularidades da população por região, conforme os autores do trabalho original da CKD-EPI (19). Todavia, as equações baseadas em CrS podem variar entre as populações e não podem ser generalizadas (61).
2. A equação FAS apresentou desempenho razoável, mas não atingiu uma acurácia P30>90%, sendo inferior a equação CKD-EPI local.
3. A DCE apresenta uma alta probabilidade de erro (acima de 50%) nas coletas de urina 24 horas.

8. PERSPECTIVAS

O nosso estudo reforça a literatura no incremento da acurácia para a equação CKD-EPI, quando utilizamos uma normalização da CrS com valores locais. Essa informação deverá ser compartilhada na literatura para afinar o diagnóstico e manejo da DRC através das equações. Entretanto, a estimativa da TFG por essas equações é imprecisa. Vários centros de referência em nefrologia sugerem que em determinadas situações, como no transplante renal, há necessidade da utilização de um método confiável para medição direta da TFG, como a depuração plasmática do iohexol (32, 62). Seria importante a validação de equações em diversos subgrupos na população brasileira, usando método referência como a depuração plasmática do iohexol em laboratórios clínicos. Além de abrir um campo de pesquisa para estudos de farmacocinética.

O iohexol é uma substância não radioativa e sua determinação é realizada por cromatografia líquida de alta performance (HPLC), por fluorescência, após irradiação com raios X, ou por eletroforese capilar (24). A administração, geralmente, é por injeção intravenosa para avaliação da depuração plasmática. O iohexol tem sido a medida mais adequada, devido ao baixo custo, ampla disponibilidade e raros efeitos adversos quando administrado em pequenas doses. Além disso, é livremente filtrado pelos glomérulos, sem sofrer reabsorção ou secreção, é muito preciso, apresenta alta correlação com a inulina (considerada padrão ouro) e pode determinar valores muito baixos da TFG (24, 63). A nossa intenção é implementar essa técnica com auxílio da Universidade de Lyon (França) com parcerias das Universidades Brasileiras.

9 REFERÊNCIAS

1. de Souza V, Cochat P, Rabilloud M, Selistre L, Wagner M, Hadj-Aissa A, et al. Accuracy of different equations in estimating GFR in pediatric kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(3):463-70.
2. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2473-83.
3. KDIGO G. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013. p. 1-150.
4. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, 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*. 2008;3(2):348-54.
5. 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. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2011;33:93-108.
6. Motta VT. *Bioquímica Clínica para o Laboratório: Princípios e Interpretações*. 5ª ed2009.
7. Perazzi B, Angerosa M. *Creatinina en Sangre: Calidad analítica e influencia en la estimación del Índice de Filtrado Glomerular*. 2011.
8. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queralto J, Kairisto V, et al. Reference Intervals for Serum Creatinine Concentrations: Assessment of Available Data for Global Application 2008.
9. Piéroni L, Bargnoux A-S, Cristol J-P, Cavalier E, Delanaye P. Did Creatinine Standardization Give Benefits to the Evaluation of Glomerular Filtration Rate? *EJIFCC*. 2017;28(4):251-7.
10. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron*. 2017;136(4):302-8.
11. Hoste L, Deiteren K, Pottel H, Callewaert N, Martens F. Routine serum creatinine measurements: how well do we perform? *BMC Nephrol*. 2015;16:21.

12. Sodré FL, Costa JCB, Lima JCC. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2007;43(5):329-37.
13. Garcia MAT, Kanaan S. *Bioquímica Clínica*. 2ª Ed. ed2014.
14. Earley A, Miskulin D Fau - Lamb EJ, Lamb Ej Fau - Levey AS, Levey As Fau - Uhlig K, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. (1539-3704 (Electronic)).
15. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(5):798-806.
16. Blufpand HN, Westland R, van Wijk JA, Roelandse-Koop EA, Kaspers GJ, Bökenkamp A. Height-independent estimation of glomerular filtration rate in children: an alternative to the Schwartz equation. *J Pediatr*. 2013;163(6):1722-7.
17. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
18. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet*. 2010;375(9722):1296-309.
19. 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):604-12.
20. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, Weinert LS, Veronese FV, Gomes EC, et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals. 2010.
21. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksen BO, Melsom T, et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(3):497-507.
22. Motta VT. *Bioquímica Clínica para o Laboratório: Princípios e Interpretações*. 5ª ed2009.
23. Delanghe JR, Speeckaert MM. Creatinine determination according to Jaffe-what does it stand for? *NDT plus*. 2011;4(2):83-6.

24. Kirsztajn GM. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2007;43:257-64.
25. Delanaye P, Cavalier E Fau - Cristol J-P, Cristol Jp Fau - Delanghe JR, Delanghe JR. Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate. (1724-6059 (Electronic)).
26. Koenker R. *Quantile Regression*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
27. Malta DC, Machado ÍE, Pereira CA, Figueiredo AW, Aguiar LKd, Almeida WdSd, et al. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2019;22.
28. Marinho AWGB, Penha AdP, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cadernos Saúde Coletiva*. 2017;25:379-88.
29. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;56(3):486-95.
30. Musso CG, Álvarez-Gregori J, Jauregui J, Macías-Núñez JF. Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(7):1105-10.
31. Serpa Neto A, Rossi FMB, Amarante RDM, Rossi M. Predictive performance of 12 equations for estimating glomerular filtration rate in severely obese patients. *Einstein (São Paulo)*. 2011;9:294-301.
32. Hornum M, Feldt-Rasmussen B. Glomerular Filtration Rate Estimation in Renal and Non-Renal Solid Organ Transplantation. *Nephron*. 2017;136(4):298-301.
33. Saúde Md. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao Paciente com Doença Renal Crônica-DRC no Sistema Único de Saúde. 2014.
34. Corsonello A, Roller-Wirnsberger R, Di Rosa M, Fabbietti P, Wirnsberger G, Kostka T, et al. Estimated glomerular filtration rate and functional status among older people: A systematic review. *Eur J Intern Med*. 2018;56:39-48.

35. Delanaye P, Mariat C. The applicability of eGFR equations to different populations. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(9):513-22.
36. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(3):763-73.
37. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2004;141(12):929-37.
38. Weerakkody RM, Sheriff MHR. Predictive performance of the estimating equations of renal function in Sri Lankan subjects. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):655.
39. Zubairi AM, Hussain A. The glomerular filtration rate: comparison of various predictive equations based on serum creatinine with conventional creatinine clearance test in Pakistani population. *J Pak Med Assoc.* 2008;58(4):182-5.
40. Yilma D, Abdissa A, Kæstel P, Tesfaye M, Olsen MF, Girma T, et al. Serum creatinine and estimated glomerular filtration rates in HIV positive and negative adults in Ethiopia. *PLoS one.* 2019;14(2):e0211630-e.
41. Ravasi G, Lauriola M, Tinelli C, Tinelli C, Brandolini M, Brandolini M, Uglietti A, Uglietti A, Maserati R, Maserati R. Comparison of glomerular filtration rate estimates vs. 24-h creatinine clearance in HIV-positive patients. (1468-1293 (Electronic)).
42. Virga G, La Milia V, Russo R, Bonfante L, Cara M, Nordio M. Comparison between creatinine-based equations for estimating total creatinine clearance in peritoneal dialysis: a multicentre study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2009;25(1):262-9.
43. Ferreira-Filho SR, Cardoso CC, de Castro LAV, Oliveira RM, Sá RR. Comparison of Measured Creatinine Clearance and Clearances Estimated by Cockcroft-Gault and MDRD Formulas in Patients with a Single Kidney. *International journal of nephrology.* 2011;2011:626178-.
44. Barbosa FC, Ferreira TCA, Filho NS. Avaliação do Desempenho das Equações de Cockcroft-Gault e do Estudo "Modification of Diet in Renal Disease" em Transplantados Renais. *Brazilian Journal of Nephrology.* 2008;30(3):205-12.

45. Hahn T, Yao S Fau - Dunford LM, Dunford Lm Fau - Thomas J, Thomas J Fau - Lohr J, Lohr J Fau - Arora P, Arora P Fau - Battiwalla M, et al. A comparison of measured creatinine clearance versus calculated glomerular filtration rate for assessment of renal function before autologous and allogeneic BMT. (1523-6536 (Electronic)).
46. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *Jama*. 2012;307(18):1941-51.
47. Delanaye P, Pottel H, Botev R, Inker LA, Levey AS. Con: Should we abandon the use of the MDRD equation in favour of the CKD-EPI equation? *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(6):1396-403; discussion 403.
48. Veronese FV, Gomes EC, Chanan J, Carraro MA, Camargo EG, Soares AA, 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. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(12):1747-54.
49. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
50. Jessani S, Levey AS, Bux R, Inker LA, Islam M, Chaturvedi N, et al. Estimation of GFR in South Asians: a study from the general population in Pakistan. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(1):49-58.
51. Praditpornsilpa K, Avihingsanon A, Chaiwatanarat T, Chaiyahong P, Wongsabut J, Ubolyam S, et al. Comparisons between validated estimated glomerular filtration rate equations and isotopic glomerular filtration rate in HIV patients. *AIDS (London, England)*. 2012;26(14):1781-8.
52. Chen LI, Guh JY, Wu KD, Chen YM, Kuo MC, Hwang SJ, et al. Modification of diet in renal disease (MDRD) study and CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equations for Taiwanese adults. (1932-6203 (Electronic)).
53. Matsuo S, Imai E Fau - Horio M, Horio M Fau - Yasuda Y, Yasuda Y Fau - Tomita K, Tomita K Fau - Nitta K, Nitta K Fau - Yamagata K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. (1523-6838 (Electronic)).

54. Yong Z, Li F, Pei X, Liu X, Song D, Zhang X, et al. A comparison between 2017 FAS and 2012 CKD-EPI equations: a multi-center validation study in Chinese adult population. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(1):139-46.
55. Pottel H, Hoste L, Yayo E, Delanaye P. Glomerular Filtration Rate in Healthy Living Potential Kidney Donors: A Meta-Analysis Supporting the Construction of the Full Age Spectrum Equation. *Nephron*. 2017;135(2):105-19.
56. Nunes GLdS. Avaliação da função renal em pacientes hipertensos. *Rev Bras Hipertens* 2007
Rev Bras Hipertens vol.14(3): 162-166, 2007. p. 162-6.
57. Silva ABTd, 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. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2010;32:165-72.
58. Kumar BV, Mohan T. Retrospective Comparison of Estimated GFR using 2006 MDRD, 2009 CKD-EPI and Cockcroft-Gault with 24 Hour Urine Creatinine Clearance. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(5):Bc09-bc12.
59. Kagoma YK, Garg AX, Li L, Jain AK. Reporting of the estimated glomerular filtration rate decreased creatinine clearance testing. *Kidney Int*. 2012;81(12):1245-7.
60. Soares AA, Eyff TF, Campani RB, Ritter L, Camargo JL, Silveiro SP. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(9):1023-32.
61. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. (1523-6838 (Electronic)).
62. Castagnet S, Blasco H, Vourc'h P, Benz-De-Bretagne I, Veyrat-Durebex C, Barbet C, et al. Routine determination of GFR in renal transplant recipients by HPLC quantification of plasma iohexol concentrations and comparison with estimated GFR. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2012;26(5):376-83.

63. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Application of newer clearance techniques for the determination of glomerular filtration rate. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 1998;7(6):675-80.

ARTIGO 1 – SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO

American Journal of Kidney Disease
Accuracy of the average Creatinine-Urea Clearance versus CKD-EPI Equation for
Estimation of Glomerular Filtration Rate
–Manuscript Draft–

Manuscript Number:	
Article Type:	Original Investigation
Full Title:	Accuracy of the average Creatinine-Urea Clearance versus CKD-EPI Equation for Estimation of Glomerular Filtration Rate
Order of Authors:	Luciano da Silva Selistre, MD, PhD Sandrine Lemoine, PhD Laurent Juillard, PhD Pierre Cochat, PhD Gicele Da Silva, student Olga Dolomanova, MD Vandrea Carla De Souza, PhD Laurence Dubourg, PhD
Suggested Reviewers:	<p>Andrew Levey, PhD professor emeritus, Tufts University School of Medicine alevey@tuftsmedicalcenter.org Chronic kidney disease (CKD) is a newly recognized global public health problem. CKD can lead to kidney failure, complications from decreased kidney function, and increased risk from cardiovascular disease. I am involved with research groups here at Tufts and around the world studying laboratory measures to estimate kidney function, the burden of chronic kidney disease, new therapies, and the development of clinical practice guidelines and public health approaches for chronic kidney disease.</p> <p>Pierre Delanaye, PhD professor emeritus, University of Liège pierre_delanaye@yahoo.fr experience in measures of glomerular filtration rate.</p> <p>Ulf Nyman, PhD Lund University ulf.nyman@bredband.net experience with glomerular filtration rate assessment</p>
Opposed Reviewers:	

1 **Accuracy of the average Creatinine-Urea Clearance versus CKD-EPI Equation for**
2 **Estimation of Glomerular Filtration Rate**

3
4
5 Luciano Selistre^{2,3}, Sandrine Lemoine^{1,5,8} Laurent Juillard¹, Pierre Cochat^{5,6}, Gisele Silva^{2,3},
6
7 Olga Dolomanova¹, Vandréa de Souza³, Laurence Dubourg^{1,5,6,8}

- 8
9
10 1. Groupement Hospitalier Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.
11
12 2. CAPES, Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Nível Superior, Brazil.
13
14 3. Universidade de Caxias do Sul, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde,
15 Caxias do Sul, Brazil.
16
17 4. UMR 5305 / Université Claude Bernard, Biologie tissulaire et Ingénierie thérapeutique,
18 Lyon, France.
19
20 5. Centre de Référence des Maladies Rénales Rares, Service de Néphrologie et
21 Rhumatologie Pédiatriques, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
22
23 6. INSERM UMR 1060, Université Claude Bernard Lyon I, Lyon, France

24
25
26
27
28
29
30
31
32 **Corresponding author:**

33 Luciano da Silva Selistre
34
35 Universidade de Caxias do Sul
36
37 Rua Francisco Getúlio Vargas, 1130
38
39 ZIP 95070-560 - Caxias do Sul - Brazil
40
41 Tel: (+33) 472 115 137 - Fax: (+33) 472 115 141
42
43 E-mail: Isselist@ucs.br
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

ABSTRACT

Background: determination of glomerular filtration rate (GFR) is of utmost importance in many clinical conditions. The most common methods used to eGFR are equations based in plasma creatinine such as Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). However, rare studies have evaluated the performance of eGFR in all stages of kidney function by measuring the average urinary clearances of creatinine and urea (CrUCI) and CKD-EPI.

Study Design: Study of diagnostic test accuracy.

Setting & Participants: 1,696 participants from single centre undergoing 4,784 glomerular filtration rate (GFR) measurements from July 2003 to July 2013.

Index Test: eGFR using the 2009 PCr-based CKD-EPI equation (CKD-EPI) and the CrUCI.

Reference Test: Measured GFR (mGFR) using urinary clearance of inulin.

Measurements: Error (median difference between eGFR and mGFR), reliability was also assessed using precision (interquartile range of the ratio), and accuracy (percentage of estimated GFRs within the 30% (P_{30}) limits above and below the measured GFR)

Methods: The study included 4,784 measurements in 1,696 participants referred to the Renal and Metabolic Function Exploration Unit of Edouard Herriot Hospital (Lyon, France). GFR was measured by urinary inulin and estimated with the CKD-EPI equation and CrUCI using IDMS-traceable creatinine. The participants' ages ranged from 17 to 84 years and the measured GFRs ranged from 5 to 191 mL/min/1.73 m².

Results: In the whole sample, the CrUCI performed better than the CKD-EPI equation (precision: 10.0 [95% CI: 9.5; 10.0] vs. 16.0 [95% CI: 15.5; 16.5]), and accuracy P_{30} : 96.5 [95% CI: 96.0; 97.0] vs. 79.5 [95% CI: 78.5; 81.0], $P < 0.001$, respectively). In patients with GFR < 30 mL/min/1.73 m², the CrUCI had the best performance over the CKD-EPI (bias: 1.0

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

[95% CI: 0.5; 1.0], IQR: 4.0 [95% CI:3.5; 5.0] and P₃₀: 86.0 [95% CI: 85.0; 90.0] vs. 5.0 [95% CI: 4.0; 5.5], IQR: 10.0 [95% CI: 9.5; 11.5] and P₃₀: 55.0 [95% CI: 50.0; 60.0], P< 0.001).

Limitations: Patients were exclusively of European origin; the association with transplant outcome was not evaluated.

Conclusions: The results from this study suggest that CrUCI may be more reliable than CKD-EPI for estimating GFR in all categories of Chronic Kidney Disease.

Keywords: Glomerular filtration rate; inulin; CKD-EPI equation; creatinine clearance; urea clearance.

INTRODUCTION

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

The classification of chronic kidney disease (CKD) is based notably on the glomerular filtration rate (GFR).¹⁻³In every day practice, it is difficult to measure the GFR (mGFR) by reference methods (e.g., inulin, iothexol, iothalamate,⁵¹Cr-EDTA, etc); and the CKD clinical guidelines have recommended GFR-estimating (eGFR) equations as non-invasive alternatives.¹⁻⁵ especially equations based on serum creatinine (PCr) such as the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation).^{1, 5}

The CKD-EPI equation was developed to provide a more accurate estimation of GFR among individuals with normal or only mildly reduced mGFR.^{1, 2, 5} This equation was developed using data pooled from 10 studies and validated against data derived from 16 additional studies, in which = iothalamate was used as reference method.. However the CKD-EPI equation is based on PCr and could not used in patients with low muscle mass or undernourished when PCr did not reflect renal function.^{1, 5}

The determination of urinary clearance of creatinine (CrCl) is an alternative way of eGFR determination especially when PCr based equation can not be used. However CrCl is not ideal for this purpose, partly because PCr depends on non-renal factors such as age, gender, race, muscle mass, diet, drugs, and proximal tubular secretion (10-40%).^{1, 2, 7-9} Even with an accurate urine collection, the CrCl overestimates mGFR by 10 to 40%.^{3, 4, 7, 9-15}

Among patients with severe CKD (stage IV-V), the urinary urea clearance (UCI) significantly underestimated the mGFR.^{10-13, 16} Since the CrCl significantly overestimates mGFR, authors proposed to average the CrCl and UCI (CrUCI) in patients with advanced renal disease.^{4, 7, 11, 17, 18} The 2005 European Best Practices Guidelines recommended this method to estimate GFR in severe CKD stages (stage IV-V).^{4, 19} But, remarkably, only a few articles concerning the CrUCI can be found.⁸⁻¹⁸

1 We propose to compare CrUCI and CKD-EPI using urinary inulin clearance as a
2 reference method. And especially in patients when accuracy of CKD-EPI equation is not
3 acceptable.
4
5

6 **MATERIALS AND METHODS**

7 **Study population**

8
9
10
11
12
13 The retrospective cross-sectional study considered 4,784 measurements (1,696
14 participants) including all consecutive who performed a GFR measurement by the reference
15 urinary inulin method between July 2003 and July 2013 in a single university hospital (*Renal
16 and Metabolic Function Exploration Unit of Edouard Herriot Hospital, Lyon, France*) for
17 suspected or established renal dysfunction, renal risk, after renal transplantation or before
18 kidney donation
19
20
21
22
23
24
25
26

27
28 Patients were further divided by renal function according to the KDIGO classification
29 as follows: stage 1 (mGFR ≥ 90), stage 2 ($60 \leq$ mGFR < 90), stage 3A ($45 \leq$ mGFR < 60), stage
30 3B ($30 \leq$ mGFR < 45), and stage 4–5 (mGFR < 30). Stage 4–5 CKD data were combined due
31 to the small number of patients. Reliability assessment and comparisons were carried out on
32 different subgroup of BMI level: ≥ 30 Kg/m².
33
34
35
36
37
38
39

40 All procedures were carried out in accordance with the ethical standards of the
41 institution, the 2013 Helsinki Declaration and its later amendments, or with comparable
42 ethical standards. Precisely, an appropriate informed consent was obtained from each
43 participant or his/her legal representatives. The consent form included information on the
44 procedure itself and on the possibility of later use of the data for research purposes.
45
46
47
48
49
50

51
52 According to the French law, anonymous retrospective studies do not require
53 institutional review board approval (Loi Huriet-Sérusclat 88-1138, 20 December 1988 and its
54 subsequent amendments, text available at <http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/loihuriet.pdf>.
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Laboratory assessments

GFR, CrCl and UCI measurements

The GFR was measured (mGFR) by the renal clearance of inulin method (polyfructosan, Inutest; Fresenius Kagi, Graz, Austria). A standard technique was used by a trained staff with a continuous infusion after a priming dose of 30 mg/kg polyfructosan. Water diuresis was induced by oral administration of 5 mL/kg of water followed by 3 mL/kg every 30 minutes combined with an intravenous infusion of 0.9% sodium chloride. This enabled the patients to spontaneously empty their bladder every 30 minutes; patients needing intermittent urethral catheterization were excluded from this study. Three to four urine samples were collected, and a blood sample was drawn mid-way through each collection period. Plasma and urine polyfructosan, creatinine and urea measurements were performed to determine mGFR, UCL and CrCl at the same time. The clearance values, calculated by the standard UV/P formula, were obtained from the mean values of the three to four clearance periods for each of the parameters.

Polyfructosan measurements

Polyfructosan was measured using the same enzymatic method (20) for which we previously checked the imprecision of the assay method (within-run precision values in plasma and urine of 0.3% and 0.7%, respectively; between-run precision values were 3.5%, 1.6%, and 2.4% at mean polyfructosan values of 117, 198, and 285 mg/L, respectively).¹⁸ The results were expressed to 1.73 m², according to the Dubois formula: body surface area = $\text{height}^{0.725} \times \text{weight}^{0.425} \times 0.007184$.²⁰

Plasma Creatinine Measurements

PCr was obtained from a kinetic colorimetric compensated *Jaffé* technique (Roche Modular, Meylan, France) for which the imprecision of the assay method was checked (intra-assay coefficient was 0.7%; interassay coefficients were 4.0% at low concentration PCr (45 –

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

60 $\mu\text{mol/L}$) and 1.5% at high concentration PCr (580 $\mu\text{mol/L}$), respectively). All PCr measurements were performed with the same method over the entire study period. The results for PCr were standardized by linear regression adjustment of the concentrations obtained by the compensated Jaffé assay and the concentrations obtained by liquid chromatography-mass spectrometry (LCMS). Briefly, the LCMS apparatus was calibrated with three European standards (BCR; Bureau community Reference 573, 574 and 575) and two American standards (Standard Reference Material) in which PCr ranged from 66.5 to 404 $\mu\text{mol/L}$. The parameters for the linear regression line were obtained for 54 patients with PCr values ranging from 41 to 220 $\mu\text{mol/L}$. Calibration equation was as follows: standardized PCr = $0.9395 \times (\text{Jaffé compensated serum creatinine in } \mu\text{mol/L}) + 4.6964$. The coefficient of determination was 0.95.

Urea Measurements

The measures the concentration of urea using the urease enzyme, which converts urea to ammonia. The ammonia produced from the urea is then directly detected by a colorimetric chemical reaction. Urea measurement is expressed in mmol/L .

GFR Estimation

GFR was estimated in each patient by the CKD-EPI equation. At the same time, the average of CrCL and UCI was determined.

Furthermore, according to the French recommendations (Haute Autorité de Santé), no correction factor for race and ethnicity in the CKD-EPI equation should be applied in the European population; therefore, data concerning race and ethnicity were not collected and were not available.

Statistical analyses

The study considered three criteria for performance: bias, precision, and accuracy. Bias was defined as the median difference between estimated GFR and measured GFR.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Thus, a positive bias indicates an overestimate of the GFR and vice versa.^{6, 21} Precision was defined as the interquartile range (IQR) of the differences between measured and estimated GFR. Accuracy was considered under two criteria: i) the root mean square error (RMSE), calculated as the square root of the difference $(\log \text{eGFR} - \log \text{mGFR})^2$; ii) the percentage of estimates within $\pm 10\%$ (P_{10}) of the measured GFR and $\pm 30\%$ of the measured GFR (P_{30}). A $P_{30} > 90\%$ qualifies an eGFR as satisfactory for clinical interpretation.^{1, 6}

The concordance correlation coefficient (CCC) was used to assess the strength of theoretical agreement between each estimated GFR and measured GFR (after logarithmic transformation of their values). The CCC ranges between -1 and $+1$; $+1$ denotes a perfect agreement, >0.990 an almost perfect agreement, 0.950 to 0.990 a substantial agreement, 0.900 to 0.949 a moderate agreement, and <0.900 poor agreement.

The 95% confidence intervals (CIs) were calculated using a bootstrap method BCa²² (2,000 bootstraps). Comparison of CIs around any metric for 2 methods provides information about difference between them. If the 2 metrics were the same, the chance that the upper and lower bounds of the CIs would overlap is less than 0.5%; therefore, it can be concluded that they are statistically different.^{6, 22}

Median biases were compared using Mood's median test. P_{10} and P_{30} values were compared using McNemar test. Whenever necessary, the Holm-Bonferroni method was used to correct for multiple comparisons.

In the study, the sample size and the measurement precision were high. Thus, small changes in any variable could lead to small P-values. In such conditions, differences between eGFR were considered clinically meaningful when two conditions were fulfilled: the RMSEs differed by $>2\%$ and the biases differed by $>5 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.⁶

Results

The clinical characteristics of the 1,696 participants are shown in Table 1. These patients contributed 4,784 inulin clearance measurements. The mean (\pm SD) age of the participants was 50.1 ± 13 . (44% of whom were women and 52% kidney transplant recipients). The mean (\pm SD) mGFR was 60.8 ± 24.5 mL/min/1.73 m² (5 to 191 mL/min/1.73 m²), with 74.0% of measurements <60 mL/min/1.73 m².

Comparison of the performance of the GFR estimating equations

In the entire population studied, the CKD-EPI equation overestimated mGFR, whereas the CrUCI was underestimated. Although bias was similar for the CKD-EPI equation and CrUCI, precision was the superior with CrUCI (IQR [95% CI]: 10.0 [9.5; 10.0], $P < 0.001$), as was accuracy (P_{10} and P_{30} , 53.0% [51.5; 54.5] and 96.5 [96.0; 97.0], $P < 0.001$) and the lower RMSE [95% CI] (0.147 [0.137; 0.159]).

Performance according to the KDIGO classification subgroups GFR and stratification for BMI

The precision and accuracy of CrUCI performed better than CKD-EPI equation across all subgroups GFR and stratification BMI (Table 2). The bias was separately calculated for each equation across the CKD spectra (Table 2). The CKD-EPI equation tended to overestimate GFR whereas CrUCI tended to underestimate GFR in mGFR <45 mL/min/1.73 m² (Table 2).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Discussion

1
2
3 We present a large prospective evaluation of the performance of contemporary eGFR
4 with CrUCI and CKD-EPI equation. Overall, our data suggest that CrUCI perform the best
5 compared to the CKD-EPI equation. Previous studies focused on patients with or without
6 CKD have already highlighted the global lack of precision of this eGFR with equations.^{8-18, 23}
7
8 Much has been written of the advantages and limitations of eGFR by equations.¹⁻⁵ However,
9 a few articles compared the performance of CrUCI and eGFR equations, although urea and
10 PCr measurements are well-established laboratory tests.^{11, 18}
11
12
13
14
15
16
17
18

19 The UCI is rarely used for kidney function because it underestimates the GFR.¹²⁻¹⁵ A
20 high protein diet, tissue breakdown, major gastrointestinal haemorrhage, and corticosteroid
21 therapy can lead to an increase in the urea whereas a low protein diet and liver disease can
22 lead to a reduction. A 40-50% of filtered urea may be reabsorbed by the tubules, while the
23 proportion is reduced in advanced renal failure.^{7, 10, 12-17} When kidney function declines, the
24 degree of this underestimation decreases and the UCI approximates the mGFR. The
25 explanation for this is that during the course of renal disease, the number of functioning
26 nephrons declines. The capacity to reabsorb water is impaired and the fraction of urea
27 reabsorbed also diminishes.^{10, 12, 14, 15}
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39

40 The CrCl is an inaccurate method for the measurement of GFR where conclusions
41 are supported by moderate to strong scientific evidence.³ The CrCl overestimates the GFR
42 as a consequence of the PCr tubular secretion notably in the CKD class 4-5.^{1, 10, 12-14, 18} Also,
43 there are two major errors that can limit the accuracy of the CrCl: an inaccurate urine
44 collection and increasing creatinine secretion. In a systematic review and meta-analysis of
45 seven studies in which the measured CrCl was compared with CrCl. Overall, the measured
46 CrCl overestimated inulin clearance (mean of 13 mL/min/1.73 m²), with the overestimation
47 being highest in those with the lowest true GFRs. Among those with inulin clearance of less
48 than 30 mL/min/1.73 m², the measured CrCl correctly classified 64% of patients, incorrectly
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

classified 23% of patients as having GFRs between 30 to 59 mL/min/1.73 m², and incorrectly classified 14% as having GFRs ≥60 mL/min/1.73 m².²⁴

The CKD-EPI equation improved upon the PCr by incorporating known demographic and clinical variables as observed surrogates for the unmeasured physiological factors other than GFR that affect the PCr, such as generation and tubular secretion.^{1, 2} The CKD-EPI equation also appear to be reasonably accurate for following changes in GFR over time.^{1,2,5} For instance, the CKD-EPI equation is recommended for estimating GFR in adults of any age in North America, Europe, and Australia. It was developed in a North American and European population with a wide age range and a mean mGFR of 68.0 mL/min/1.73 m².^{1,2} Our analyses show that CKD-EPI equation is less biased and more accurate than CLCr in almost all subgroups CKD. However, CKD-EPI equation is less accurate than CrUCI.

Another method to estimate the GFR is CrUCI. The European Best Practices Guidelines prefer this CrUCI method for estimating GFR²³. This method is recommended for patients who are in advanced renal failure because the mean of the urea and creatinine clearance may give a more accurate eGFR than either clearance by itself. The measurement of the CrUCI is useful in one setting. Among patients with CKD, the UCI significantly underestimates the GFR. Since the CICr significantly overestimates this function, one method to estimate the GFR in patients with advanced kidney disease is to average both the creatinine and urea clearances.^{5,7,19} Our study is the first to showed the best performance to CrUCI compared to mGFR.

The strengths of the study were i) the wide age ranges (18 to 90 yrs) and GFR levels (3 to 160 mL/min/1.73 m²); ii) the IDMS standardization of PCr measurements according to international recommendations; iii) the performance of the equations compared to a gold standard (inulin) for GFR measurement; and iv) the use of rigorous statistical techniques based on a large population.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

The limitations were: i) the study populations included few non-Caucasian patients; thus, it could not assess the effect of ethnicity; ii) The study was retrospective and the CrUCI versus mGFR should be clarified in a prospective study.

In conclusion, the current study comparing the CrUCI and CKD-EPI equation with the inulin in a French cohort suggests that CrUCI is clearly superior overall and subgroups. From another perspective, the use of CrUCI requires no additional laboratory costs and is easy to use (eg. exogenous marker), especially in developing countries. This technique could be a substitute for direct GFR measures in these countries.

Author contributions

Dr Selistre and Dr Dubourg had full access to all the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Study concept and design: Luciano Selistre, Sandrine Lemoine, Laurent Juillard, Pierre Cochat, Gisele Silva, Olga Dolomanova, Vandréa de Souza, Laurence Dubourg

Acquisition of data: Luciano Selistre, Sandrine Lemoine, Laurence Dubourg.

Analysis and interpretation of data: Luciano Selistre, Vandréa de Souza and Laurence Dubourg.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Luciano Selistre, Sandrine Lemoine, Laurent Juillard, Pierre Cochat, Gisele Silva, Olga Dolomanova, Vandréa de Souza, Laurence Dubourg

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Administrative, technical, or material support: Luciano Selistre, Sandrine Lemoine, Olga Dolomanova and Laurence Dubourg.

Conflict of interest disclosures:

All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. No other author disclosed potential conflicts of interest.

Funding/Support

The study had no specific public or private financial support. During the period of analysis and publication, author Luciano Selistre benefited from a grant from the Brazilian government (CAPES Foundation, Ministry of Education of Brazil, grant number: 88881.156638/2017-01).

Role of the Funder/Sponsor

CAPES Foundation had no roles in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Data availability

The data may be accessed through: [dataverse.harvard.edu/dataset.xhtml?persistentId= doi:10.7910/DVN/SKSPSY](https://dataverse.harvard.edu/dataset.xhtml?persistentId=doi:10.7910/DVN/SKSPSY).

DISCLOSURE

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by the American Journal Kidney Disease.

ABBREVIATIONS

1	PCr	plasma creatinine
2	UACR	Urinary albumin/creatinine ratio
3		
4	mGFR	Measured glomerular filtration rate
5		
6	eGFR	Estimated glomerular filtration rate
7		
8		
9	CKD	Chronic kidney disease
10		
11	IQR	Interquartile range
12		
13	CI	Confidence interval
14		
15		
16	KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
17		
18	CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
19		
20	CICr	Urinary clearance of creatinine
21		
22	UCI	Urinary urea clearance
23		
24		
25	CrUCI	Average the urinary creatinine and urea clearance
26		
27	BMI	Body mass index
28		
29	BSA	Body surface area
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		
61		
62		
63		
64		
65		

REFERENCES

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1. Group KDIGO. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. 2013;3(1): 1-150.
2. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5): 820-834.
3. Soveri I, Berg UB, Bjork J, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(3): 411-424.
4. Boele-Schutte E, Gansevoort RT. Measured GFR: not a gold, but a gold-plated standard. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(suppl_2): ii180-ii184.
5. Evans M, van Stralen KJ, Schon S, et al. Glomerular filtration rate-estimating equations for patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(10): 2518-2526.
6. Stevens LA, Zhang Y, Schmid CH. Evaluating the performance of equations for estimating glomerular filtration rate. *J Nephrol.* 2008;21(6): 797-807.
7. Traynor J, Mactier R, Geddes CC, Fox JG. How to measure renal function in clinical practice. *BMJ.* 2006;333(7571): 733-737.
8. Tynkevich E, Flamant M, Haymann JP, et al. Decrease in urinary creatinine excretion in early stage chronic kidney disease. *PLoS One.* 2014;9(11): e111949.
9. Tynkevich E, Flamant M, Haymann JP, et al. Urinary creatinine excretion, measured glomerular filtration rate and CKD outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(8): 1386-1394.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

10. Emerson K, Futcher PH, Farr LE. The Relation of High and Low Urea Clearances to the Inulin and Creatinine Clearances in Children with the Nephrotic Syndrome. *J Clin Invest.* 1941;20(4): 361-368.
11. Caravaca F, Arrobas M, Luna E, Naranjo M, Pizarro JL, Sanchez-Casado E. [Differences between the glomerular filtration rate estimated by the MDRD equation and the measurement of creatinine and urea clearance in unselected patients with terminal renal insufficiency]. *Nefrologia.* 2002;22(5): 432-437.
12. Lubowitz H, Slatopolsky E, Shankel S, Rieselbach RE, Bricker NS. Glomerular filtration rate. Determination in patients with chronic renal disease. *JAMA.* 1967;199(4): 252-256.
13. Dean RF, McCance RA. Inulin, diodone, creatinine and urea clearances in newborn infants. *J Physiol.* 1947;106(4): 431-439.
14. Lavender S, Hilton PJ, Jones NF. The measurement of glomerular filtration-rate in renal disease. *Lancet.* 1969;2(7632): 1216-1218.
15. Brouhard BH, Travis LB, Cunningham RJ, 3rd, Berger M, Carvajal HF. Simultaneous iothalamate, creatinine, and urea clearances in children with renal disease. *Pediatrics.* 1977;59(2): 219-223.
16. Winkler AW, Parra J. The Measurement of Glomerular Filtration. The Creatinine, Sucrose and Urea Clearances in Subjects with Renal Disease. *J Clin Invest.* 1937;16(6): 869-877.
17. Coulthard MG, Hey EN, Ruddock V. Creatinine and urea clearances compared to inulin clearance in preterm and mature babies. *Early Hum Dev.* 1985;11(1): 11-19.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

18. Almond A, Siddiqui S, Robertson S, Norrie J, Isles C. Comparison of combined urea and creatinine clearance and prediction equations as measures of residual renal function when GFR is low. *QJM*. 2008;101(8): 619-624.
19. Douma CE, Smit W. When to start dialysis? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21 Suppl 2: ii20-24.
20. Dubourg L, Hadj-Aissa A, Ferrier B. Adaptation of an enzymatic polyfructosan assay to clinical practice. *Anal Biochem*. 2010;405(2): 266-268.
21. Bland JM, Altman DG. Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *J Biopharm Stat*. 2007;17(4): 571-582.
22. du Prel JB, Hommel G, Rohrig B, Blettner M. Confidence interval or p-value?: part 4 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(19): 335-339.
23. Dombros N, Dratwa M, Feriani M, et al. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 2 The initiation of dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20 Suppl 9: ix3-ix7.
24. Proulx NL, Akbari A, Garg AX, Rostom A, Jaffey J, Clark HD. Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(8): 1617-1622.

Table 1 - The sociodemographic and clinical characteristics of the 1,696 participants.

Characteristic	Whole cohort
Measurements – n (%)	4,784 (100.0)
Participants – n (%)	1,696 (100.0)
Mean age, years	50.1 ± 13.9
Female Sex – n (%)	755 (44.5)
Mean Weight, kg	66.7 ± 14.5
Mean Height, m	1.66 ± 0.96
Mean BSA, m ²	1.74 ± 0.21
Mean BMI, kg/m ²	24.0 ± 4.5
BMI ≥30 - n (%)	403 (21.0)
PCr, mg/dL - Median [IQR]	104 [82; 135]
Measured GFR in all participants, mL/min/1.73 m ² – Mean ± SD	61.0 ± 24.5
Median albuminuria, mg/g [IQR]	3.2 [1.1; 14.0]
Albuminuria - n (%)	
UACR <3 mg/mmol	4,021 (84.0)
UACR 3-30 mg/mmol	685 (14.5)
UACR >30 mg/mmol	78 (1.5)

Abbreviations: GFR, glomerular filtration rate; BMI, body-mass index; BSA, body-surface area; IQR, interquartile range; UACR, Urinary albumin/creatinine ratio. Conversion factors: To convert plasma creatinine (PCr) from mg/dL to $\mu\text{mol/L}$, divide by 88.4. For an approximate conversion of albumin-to-creatinine ratio from mg/mol to mg/g, multiple by 10.

15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Table 2 - Bias, precision, and accuracy of the four GFR-estimating equations.

Subjects and criteria	CKD-EPI equation	Creatinine Clearance	Urea Clearance	Average of creatinine and urea clearances
<i>Whole cohort (N=4,784)^a</i>				
Median bias (95% CI)	4.0 (3.5;5.0)	14.0 (13.0; 14.0) [‡]	-20.0 (-21.0; -20.0) [‡]	-3.0 (-3.0; -2.5)
IQR (95% CI)	16.0 (15.5; 16.5) [‡]	13.0 (12.0; 13.0) [‡]	15.0 (14.0; 16.0) [‡]	10.0 (9.5; 10.0)
P ₁₀ (95% CI)	36.5 (34.5; 37.5) [‡]	17.0 (16.0; 18.0) [‡]	1.2 (0.9; 1.5) [‡]	53.0 (51.5; 54.5)
P ₃₀ (95% CI)	79.5 (78.5; 81.0) [‡]	60.0 (59.0; 61.5) [‡]	25.5 (24.5; 27.0) [‡]	96.5 (96.0; 97.0)
CCC (95% CI)	0.840 (0.838; 0.848) [‡]	0.744 (0.764; 0.782) [‡]	0.611 (0.600; 0.622) [‡]	0.930 (0.927; 0.934)
RMSE (95% CI)	0.227 (0.219; 0.235)	0.179 (0.171; 0.189)	0.155 (0.144; 0.167)	0.147 (0.137; 0.159)
<i>mGFR 75-89 mL/min/1.73 m² (N=640)^b</i>				
Median bias (95% CI)	6.0 (3.5; 7.5) [‡]	14.0 (12.5; 15.0) [‡]	-31.0 (-31.0; -30.0) [‡]	-8.0 (-8.5; -7.0)
IQR (95% CI)	21.2 (19.5; 23.0) [‡]	16.0 (14.0; 17.0) [‡]	8.0 (7.0; 9.0)	9.5 (8.5; 10.5)
P ₁₀ (95% CI)	37.5 (34.0; 41.0) [‡]	24.5 (21.0; 28.0) [‡]	3.0 (0.0; 7.5) [‡]	48.0 (44.0; 52.0)
P ₃₀ (95% CI)	87.0 (84.0; 89.5) [‡]	79.0 (76.0; 82.0) [‡]	14.0 (11.5; 16.5) [‡]	98.0 (96.5; 99.0)
RMSE (95% CI)	0.050 (0.048; 0.051)	0.049 (0.046; 0.050)	0.048 (0.046; 0.050)	0.047 (0.045; 0.050)
<i>mGFR 60-74 mL/min/1.73 m² (N=1,050)^c</i>				
Median bias (95% CI)	4.0 (2.5; 5.0)	14.0 (13.0; 15.0) [‡]	-25.0 (-25.0; -24.0) [‡]	-5.0 (-5.5; -5.0)
IQR (95% CI)	19.0 (17.4; 20.2) [‡]	12.0 (12.0; 14.0) [‡]	7.0 (6.0; 8.0)	8.0 (7.5; 9.0)
P ₁₀ (95% CI)	38.5 (35.5; 41.5) [‡]	21.0 (19.0; 23.5) [‡]	6.0 (1.0; 10.0) [‡]	55.0 (50.0; 55.0)
P ₃₀ (95% CI)	82.5 (80.0; 84.5) [‡]	73.5 (71.0; 76.0) [‡]	21.0 (18.5; 23.5) [‡]	99.0 (98.0; 99.5)
RMSE (95% CI)	0.062 (0.060; 0.064)	0.061 (0.059; 0.063)	0.059 (0.058; 0.062)	0.059 (0.057; 0.061)
<i>mGFR 45-59 mL/min/1.73 m² (N=1,198)^d</i>				

15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

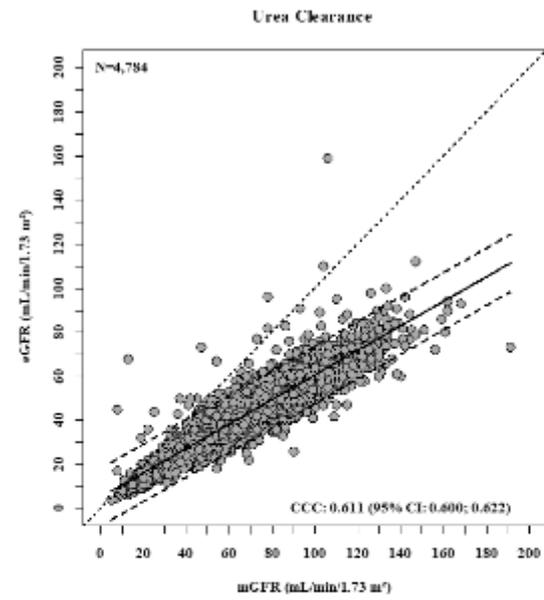
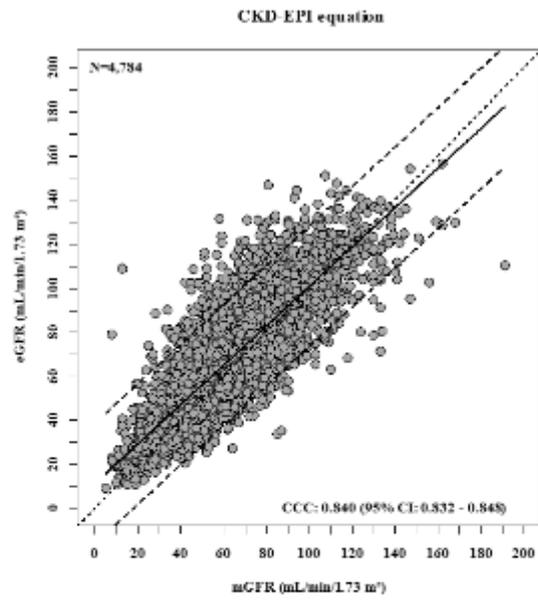
Median bias (95% CI)	4.0 (3.5; 5.5)	14.0 (13.0; 15.0) [‡]	-18.0 (-18.0; -18.0) [‡]	-2.0 (-2.5; -1.5)
IQR (95% CI)	15.0 (14.0; 16.0) [‡]	12.0 (10.0; 12.0) [‡]	6.0 (5.5; 7.0)	7.0 (6.5; 7.5)
P ₁₀ (95% CI)	34.5 (31.5; 37.0) [‡]	14.0 (12.0; 16.0) [‡]	1.0 (0.5; 1.5) [‡]	61.5 (59.0; 64.5)
P ₃₀ (95% CI)	79.0 (77.0; 81.5) [‡]	58.0 (55.0; 61.0) [‡]	28.5 (26.0; 31.0) [‡]	98.0 (97.0; 98.5)
RMSE (95% CI)	0.078 (0.076; 0.081)	0.104 (0.101; 0.109)	0.077 (0.074; 0.081)	0.075 (0.072; 0.078)
<i>mGFR 30-44 mL/min/1.73 m² (N=893)[‡]</i>				
Median bias (95% CI)	5.0 (4.0; 5.5)	14.0 (13.0; 15.0) [‡]	-12.0 (-13.0; -12.0) [‡]	1.0 (0.5; 1.0)
IQR (95% CI)	12.5 (11.6; 13.8) [‡]	11.0 (10.0; 12.0) [‡]	5.0 (5.0; 6.0)	6.5 (6.0; 7.0)
P ₁₀ (95% CI)	30.5 (27.0; 33.0) [‡]	7.5 (5.5; 9.0) [‡]	2.5 (1.5; 3.5) [‡]	60.0 (57.0; 63.0)
P ₃₀ (95% CI)	73.0 (70.0; 76.0) [‡]	36.0 (33.0; 39.5) [‡]	37.0 (34.0; 40.5) [‡]	94.5 (93.0; 96.0)
RMSE (95% CI)	0.106 (0.101; 0.110)	0.104 (0.101; 0.109)	0.096 (0.092; 0.100)	0.097 (0.093; 0.101)
<i>mGFR <30 mL/min/1.73 m² (N=1,198)[‡]</i>				
Median bias (95% CI)	5.0 (4.5; 6.0)	11.0 (11.0; 12.0) [‡]	-7.0 (-7.0; -6.0) [‡]	2.0 (2.0; 2.5)
IQR (95% CI)	10.0 (9.5; 11.5) [‡]	7.0 (7.0; 9.0) [‡]	4.0 (3.0; 5.0)	4.0 (3.5; 5.0)
P ₁₀ (95% CI)	24.0 (20.0; 28.5) [‡]	3.5 (2.0; 5.0) [‡]	3.0 (1.5; 5.0) [‡]	45.0 (40.0; 50.0)
P ₃₀ (95% CI)	55.0 (50.0; 60.0) [‡]	19.5 (15.5; 23.5) [‡]	51.5 (46.5; 56.5) [‡]	86.0 (85.0; 90.0)
RMSE (95% CI)	0.240 (0.213; 0.278)	0.213 (0.185; 0.264)	0.191 (0.154; 0.253)	0.197 (0.161; 0.259)
<i>BMI ≥30 Kg/m²[‡]</i>				
Median bias (95% CI)	3.5 (2.0; 4.5)	13.0 (12.0; 15.0) [‡]	-19.0 (-20.0; -18.0) [‡]	-2.0 (-2.5; -1.0)
IQR (95% CI)	15.0 (13.0; 17.5) [‡]	13.0 (12.0; 16.0) [‡]	15.0 (13.0; 18.0) [‡]	10.0 (8.0; 11.0)
P ₁₀ (95% CI)	33.5 (29.0; 38.0) [‡]	14.5 (11.0; 18.0) [‡]	0.5 (0.0; 2.0) [‡]	53.5 (51.5; 54.5)
P ₃₀ (95% CI)	79.0 (75.0; 83.0) [‡]	52.5 (47.5; 57.5) [‡]	18.0 (14.0; 21.5) [‡]	96.5 (96.0; 97.0)
CCC (95% CI)	0.860 (0.833; 0.883)	0.799 (0.769; 0.826)	0.612 (0.574; 0.648)	0.945 (0.934; 0.954)

15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

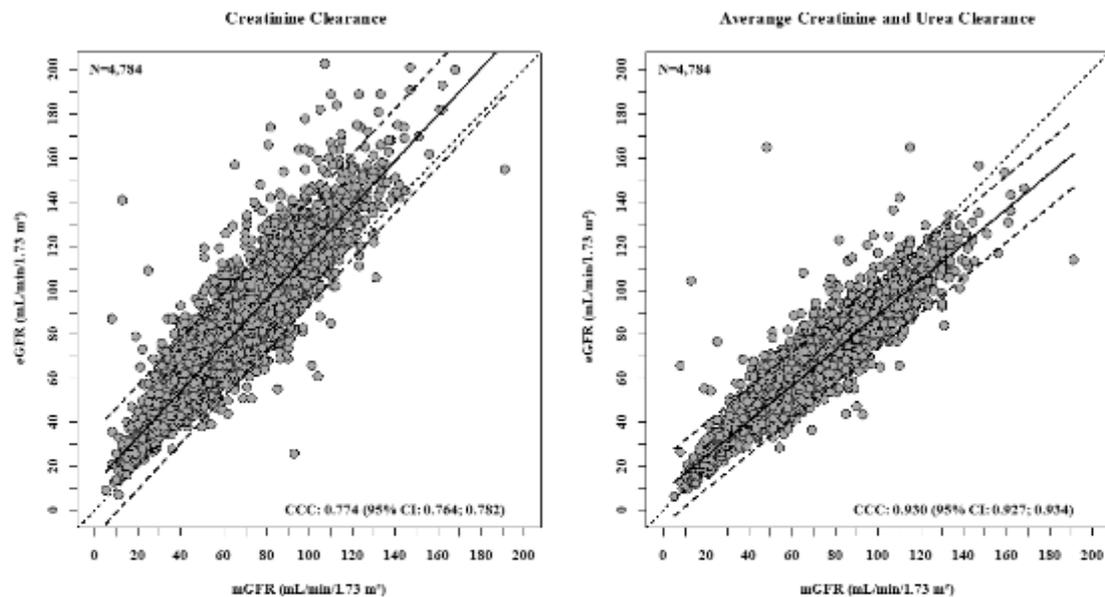
RMSE (95% CI)	0.236 (0.217; 0.260)	0.181 (0.168; 0.199)	0.164 (0.151; 0.183)	0.145 (0.134; 0.159)
---------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Abbreviations: mGFR, measure glomerular filtration rate; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; CI, confidence interval; IQR, interquartile range; P₁₀, percentage of estimated GFRs that lay within range [measured GFR - 10% of measured GFR; measured GFR + 10% of measured GFR]; P₃₀, percentage of estimated GFRs that lay within range [measured GFR - 30% of measured GFR; measured GFR + 30% of measured GFR]; RMSE, root mean square error; CCC, Concordance correlation coefficient. *Mean (±SD) measured GFR in mL/min/1.73 m²: ^a 61.0 ± 24.5; ^b 81.3 ± 4.2; ^c 66.5 ± 4.5; ^d 52.0 ± 4.3; ^e 38.0 ± 4.3; ^f 22.5 ± 5.0, 57.0 ± 26.5. ^gP<0.01 between average clearance creatinine-urea and others eGFR.

15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65



15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65



Scatterplots showing, for each estimated GFR versus the measured GFR (in mL/min/1.73 m²). The plain line represents the line quantile regression. The dashed lines represent the 95% predictive confidence limits. The dotted lines represent the perfect concordance. Abbreviations: mGFR, measured glomerular filtration rate; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CCC, Concordance Correlation Coefficient, CKD-EPI, Chronic Kidney Disease–Epidemiology Collaboration equation; CI: confidence interval.

ARTIGO 2

Validade das Equações Baseadas em Creatinina Estimar a Taxa de Filtração Glomerular em pacientes da Região Nordeste do Rio Grande do Sul

Gisele da Fonseca^{1,2} Vandrêa de Souza¹, Lígia Facin⁴, Morgana Machado³, Ketelly Koch³, Vanessa Carobin³, Sarah Assoni³, Laurence Dubourg⁵, Luciano Selistre¹

- 1) Universidade de Caxias do Sul – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Brasil
- 2) CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- 3) Acadêmica do curso de medicina da Universidade de Caxias do Sul, Brasil
- 4) Residente do Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Geral de Caxias do Sul, Brasil
- 5) Université Claude Bernard

Autor Correspondente

Luciano da Silva Selistre

Universidade de Caxias do Sul

Rua Francisco Getúlio Vargas, 1130

CEP 95070-560 - Caxias do Sul – Brasil

Tel: (54) 3218 7200

E-mail: lsselist@ucs.br

Introdução: A taxa de filtração glomerular (TFG) é o melhor indicador do estado da função renal. Diversas equações matemáticas baseadas em creatinina são indicadas para estimar a TFG. As equações mais utilizadas são Modification of Diet in Renal Disease Study Group (MDRD) e Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). A equação recente Full Age Spectrum (FAS) foi desenvolvida para todas as faixas etárias.

Objetivo: Verificar a concordância entre a equação FAS, MDRD, CKD-EPI e CKD-EPI adaptada localmente numa amostra populacional com a depuração de creatinina endógena de 24 horas (DCE).

Métodos: Trata-se de um estudo histórico e transversal com 2.427 participantes. Utilizamos a Regressão Quantílica para cálculo do viés mediano, intervalo interquartil (IQR) e a análise de concordância de Bland-Altman. A acurácia de cada equação (% de erro), ou quão bem ela representa a real função renal foi avaliada pela comparação de seus resultados com os do método padrão. O intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi calculado para todas as medidas através de reamostragem.

Resultados: Na população total do estudo, 316 (25,5%) participantes apresentavam DCE <60 mL/min/1,73 m². A idade média dos participantes foi de 52,5 ± 16,5 anos e 466 (38%) eram mulheres. A mediana da DCE [IQR] foi de 92,0 [58,0; 122,0]. Em relação ao viés mediano [95% IC] a equação FAS demonstrou melhor precisão comparado as equações CKD-EPI, CKD-EPI local e MDRD (0,92 [0,89; 0,94] vs. 1,15 [1,12; 1,17], 0,75 [0,73; 0,77], 0,74 [0,51; 0,76], respectivamente). No grupo dos participantes com DCE <60 mL/min/1,73 m² a FAS e CKD-EPI local apresentaram melhor precisão comparado com CKD-EPI e MDRD (1,05 [0,97; 1,09], 0,90 [0,86; 0,98] vs. 0,63 [0,61; 0,68], 0,65 [0,62; 0,70], respectivamente, P<0,01). A precisão das equações CKD-EPI, CKD-EPI local, FAS e MDRD foram semelhantes em relação a precisão com IQR (0,18 [0,17; 0,20], 0,23 [0,22; 0,24], 0,18 [0,17; 0,19] e 0,22 [0,21; 0,23], respectivamente, P= não significativo). Na população total, a equação CKD-EPI local apresentou melhor acurácia P30 [95% IC] do que as equações CKD-EPI, MDRD e FAS (90,5 [88,7; 92,0] vs. 58,7 [56,0; 61,6], 50,5 [45,0; 56,5], 82,0 [79,7; 84,0], respectivamente, P<0,01).

Conclusão: A equação FAS teve desempenho inferior às CKD-EPI, CKD-EPI local e MDRD. A equação CKD-EPI local obteve melhor acurácia, sendo muito próxima à DCE, sendo necessário outros estudos para comprovação da nossa hipótese.

Palavras-chave: Depuração da Creatinina Endógena; Taxa de Filtração Glomerular; equação CKD-EPI; equação MDRD; equação FAS

1 INTRODUÇÃO

A taxa de filtração glomerular (TFG) é o melhor indicador do estado da função renal, sua testagem é de grande importância para o rastreamento de doença renal crônica (DRC). Ele é usado, principalmente, para investigar fatores de risco na população geral, como diabetes, hipertensão arterial sistêmica e histórico familiar de DRC (1, 2). A DRC é definida como proteinúria ou hematuria e/ou redução persistente na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inferior a $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ por um período superior a 3 meses (3).

A determinação da TFG deve ser realizada por meio de métodos de referência como, por exemplo, a depuração urinária de Inulina ou plasmáticas de Iohexol e Iotomalato. Porém, esses testes possuem custo elevado, com tecnologia não acessível na maioria dos centros de nefrologia (1). Por esse motivo, no Brasil é mais comum utilizarem a depuração da creatinina urinária de 24 horas (DCE) como técnica padrão para estimativa da TFG (4).

As equações recomendadas pelos consensos são *Modification of Diet in Renal Disease Study Group* (MDRD) e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) em adultos (5, 6). O presente estudo foi realizado para avaliar a probabilidade da concordância e acurácia das equações MDRD, CKD-EPI e FAS com a DCE, testar a acurácia da CKD-EPI ajustada para a média da CrS na população da região nordeste do Rio Grande do Sul e avaliar o percentual de erro na coleta urinária da DCE pelos pacientes.

1 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 População em estudo

O estudo é uma coorte retrospectiva, de caráter analítico transversal, que comparou as equações matemáticas para TFGe: FAS, MDRD, CKD-EPI original e local. A amostra da população foi de conveniência, composta por 2.427 participantes. No desenvolvimento deste estudo foram analisados, no período de 01 janeiro de 2010 a 31 de dezembro 2018. Os critérios de inclusão consideraram todos os pacientes maiores de 18 anos que realizaram DCE para investigação de DRC. E os critérios de exclusão retiraram as gestantes e as coletas de urina de 24 horas inadequadas. Toda pesquisa foi realizada de acordo com os padrões éticos do Comitê de Ética Em Pesquisa da Universidade de Caxias do Sul CAAE 08129019.9.0000.5341. Por tratar-se de um estudo retrospectivo, foi solicitada a dispensa do uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

2.2 Avaliações Laboratoriais

2.2.1 Coleta Depuração da Creatinina Endógena

O teste foi realizado através da medição da CrS em uma amostra de urina colhida em 24 horas e uma amostra de sangue colhida no mesmo período. As instruções de coleta foram passadas ao paciente previamente. Para verificar a integridade da coleta de urina 24 horas, utilizou-se a equação de cálculo de erro, $\% = 100 (24\text{-hr creatinina em mg}) / 24 (\text{peso em kg})$ para homens e $\% = 100 (24\text{-hr creatinina em mg}) / 21 (\text{peso em kg})$ para mulheres, baseada na taxa de excreção de creatinina. As amostras que não atingiram o valor de 60% a 140% foram excluídas.

2.2.2 Dosagem de Creatinina Sérica (CrS)

A determinação laboratorial da CrS foi obtida pelo método picrato alcalino, reação de Jaffé e rastreável ao método IDMS. Todas as dosagens de CrS foram rastreáveis ao método IDMSO cálculo da mediana da CrS, foi realizado com base em 30.000 dosagens de CrS de uma população saudável foram de 1,0 mg/dL em homens e 0,80 mg/dL em mulheres.

2.3 Estimativa da Taxa de Filtração Glomerular

Os desempenhos das equações foram comparados considerando a DCE como padrão de referência na população geral e com TFG <60 mL/min/1.73 m². A TFG foi calculada para cada entrada de creatinina sérica utilizando a equação do estudo CKD-EPI, MDRD, FAS e CKD-EPI localmente modificada (tabela 1).

2.4 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com os softwares R-project 3.4.2 (2017). As variáveis categóricas foram expressas por meio de suas frequências e de seu percentual para análise de associação entre elas, para tal, utilizou-se o teste Qui-quadrado. As variáveis numéricas foram expressas por mediana e intervalo interquartil (IQR) para minimizar os efeitos dos valores extremos aberrantes (*outliers*) para os valores de TFG e DCE.

Utilizamos a Regressão Quantílica para cálculo do viés mediano, IQR e limites de concordância (LoAS). Na análise de performance entre as equações foram considerados três critérios: viés mediano, concordância e acurácia. A precisão utilizou o viés mediano e o IQR, esse viés foi avaliado através da razão mediana entre a TFG estimada (TFGe) e a DCE. O IQR dessa razão mediu as flutuações de dispersão das diferenças ao redor da mediana.

O teste para concordância utilizou o método de LoAs de Bland-Altman, esse procedimento estatístico e gráfico compara dois métodos que são usados para mensuração de variáveis clínicas. A correlação de Spearman foi usada para examinar a associação entre a DCE e as equações. A acurácia de cada equação (% de erro), ou quão bem ela representa a real função renal foi avaliada, a partir da comparação de seus resultados com os resultados do método padrão. Para isso, empregamos a seguinte equação: $(\text{valor preditivo [TFGe]} - \text{valor real [DCE]}) \times 100 / \text{DCE}$.

O intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi calculado para todas as medidas através de reamostragem (*Bootstrapping*) por meio da técnica do percentil com 2000 simulações.

Consideramos estatisticamente a diferença entre as equações e a DCE após correção de *Holm-Bonferroni* que reduz a inflação do valor alfa, o valor de $p < 0,05$.

Tabela 1: Equações usadas para estimar a taxa de filtração glomerular(mL/min/1.73m²)

Nome	Equações de estimativa da TFG (TFGe em mL/min/1.73 m ²)
CKD-EPI Local	Mulheres; CrS ≤ 0.8, eTFG = $144 \times \left[\frac{\text{CrS}}{0.8}\right]^{-0.329} \times [0.993]^{\text{Idade}}$
	Mulheres; CrS > 0.8, eTFG = $144 \times \left[\frac{\text{CrS}}{0.8}\right]^{-1.209} \times [0.993]^{\text{Idade}}$
	Homens; CrS ≤ 1.0, TFG = $141 \times \left[\frac{\text{CrS}}{1.0}\right]^{-0.411} \times [0.993]^{\text{Idade}} \times [1.159 \text{ se negro } *]$
	Homens; CrS > 1.0, eTFG = $141 \times \left[\frac{\text{CrS}}{1.0}\right]^{-1.209} \times [0.993]^{\text{Idade}} \times [1.159 \text{ se negro } *]$
CKD-EPI	Mulheres; CrS ≤ 0.7, eTFG = $144 \times \left[\frac{\text{CrS}}{0.7}\right]^{-0.329} \times [0.993]^{\text{Idade}}$
	Mulheres; CrS > 0.7, eTFG = $144 \times \left[\frac{\text{CrS}}{0.7}\right]^{-1.209} \times [0.993]^{\text{Idade}}$
	Homens; CrS ≤ 0.9, TFG = $141 \times \left[\frac{\text{CrS}}{0.9}\right]^{-0.411} \times [0.993]^{\text{Idade}} \times [1.159 \text{ se negro } *]$
	Homens; CrS > 0.9, eTFG = $141 \times \left[\frac{\text{CrS}}{0.9}\right]^{-1.209} \times [0.993]^{\text{Idade}} \times [1.159 \text{ se negro } *]$
MDRD*	eTFG = $175 \times (\text{CrS})^{-1.154} \times \text{idade}^{-0.203} \times [0.742 \text{ se mulheres}] \times [1.159 \text{ se negros } *]$
FAS	$2 \leq \text{Idade} \leq 40$: eTFG = $107.3 \times \frac{Q}{\text{CrS}}$
	$\text{Idade} > 40$: eTFG = $107.3 \times \frac{Q}{\text{CrS}} \times 0.988^{\text{Idade}-40}$
	com Q = 1.0 mg/dL em Homens e 0.8mg/dL em Mulheres

Abreviações: CrS: Creatinina Sérica; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease–Epidemiology Collaboration*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease Study*; FAS: *Full Age Spectrum*.

3 RESULTADOS

3.1 Características da população

Dos 2.427 participantes, 1.119 (46%) tiveram suas medidas excluídas por coleta inadequada de urina 24 horas e 27 (1%) tinham idade inferior a 18 anos. Então, isso resultou em 1.281 medidas elegíveis para análise (Figura1).

As características demográficas dos 1.281 participantes estão descritas na tabela 2. A idade mediana entre os participantes foi de 53,0 [IQR: 38,0; 65,0] anos, dos integrantes com idade ≥ 65 anos corresponderam a 325 (26,5%) e 466 (38%) eram mulheres. O índice de massa corporal (IMC) mediano foi de 26,0 [IQR: 24,0; 29,0] kg/m² e 254 participantes (20,5%) foram classificados com obesidade. No estudo, 316 (25,5%) participantes apresentavam DCE < 60 mL/min/1,73 m².

A mediana [IQR] da DCE e CrS foi de 92,0 [IQR: 58,0; 122,0] mL/min/1,73 m² e 1,10 [IQR: 0,80; 1,50] mg/dL na população total, respectivamente. No grupo com DCE < 60 mL/min/1,73 m², a mediana da DCE foi de 31,0 [IQR: 21,0; 44,0] mL/min/1,73 m² e da CrS 2,90 [IQR: 1,88; 4,30] mg/dL.

A etiologia mais prevalente no estudo foi indeterminada (71%), seguido de Nefrite Intersticial (19%), Glomerulonefrite (5%), Hipertensão (3%) e Diabetes (2%).

3.2 Comparação de Desempenho de Equação

3.2.1 Precisão

A performance entre as equações encontra-se na tabela 3. Em relação ao viés mediano [95% IC] a equação FAS apresentou melhor precisão entre as equações CKD-EPI, CKD-EPI local e MDRD (0,92 [0,89; 0,94] vs. 1,15 [1,12; 1,17], 0,75 [0,73; 0,77], 0,74 [0,51; 0,76], respectivamente). No grupo com DCE < 60 mL/min/1,73 m² a FAS e CKD-EPI local exibiram melhor precisão comparado com CKD-EPI e MDRD (1,05 [0,97; 1,09], 0,90 [0,86; 0,98] vs. 0,63 [0,61; 0,68], 0,65 [0,62; 0,70], respectivamente, $P < 0,01$).

O desempenho das equações CKD-EPI, CKD-EPI local, FAS e MDRD foram semelhantes na precisão com IQR [95% IC] (0,18 [0,17; 0,20], 0,23 [0,22; 0,24], 0,18 [0,17; 0,19] e 0,22 [0,21; 0,23], respectivamente, $P =$ não significativo). No grupo dos participantes com DCE < 60 mL/min/1,73 m² os resultados também foram semelhantes, conforme descrito na tabela 3.

3.2.2 Acurácia

Na população total, a equação CKD-EPI local apresentou melhor acurácia P_{30} [95%

IC] do que as equações CKD-EPI, MDRD e FAS (90,5% [88,7; 92,0] vs. 58,7% [56,0; 61,6], 50,5% [45,0; 56,5], 82,0% [79,7; 84,0], respectivamente, $P < 0,01$). No grupo DCE < 60 mL/min/1,73 m² as equações CKD-EPI local e FAS apresentaram melhor acurácia P_{30} [95% IC] do que as equações CKD-EPI e MDRD (85,5% [81,0; 90,0], 88,0% [84,0; 92,0] vs. 52,0% [46,0; 58,0] e 53,0% [47,0; 58,5], respectivamente $P < 0,01$).

3.2.3 Análise de concordância de Bland-Altman

Na população total, em relação aos limites de concordância (LoAs 2,5%) [IC 95%] as equações CKD-EPI, CKD-EPI local, MDRD e FAS, subestimaram a DCE (0,66 [0,64; 0,69], 0,45 [0,42; 0,47], 0,47 [0,44; 0,49] e 0,63 [0,60; 0,67] respectivamente). Em relação aos limites de concordância (LoAs 97,5%) [IC 95%] as equações, CKD-EPI e FAS, superestimaram a DCE (1,65 [1,62; 1,67] e 1,29 [1,24; 1,33], respectivamente), enquanto as equações CKD-EPI local e MDRD possuem tendência de concordância próximo da igualdade com a DCE (1,00 [0,98; 1,27] e 0,98 [0,95; 1,02]).

No grupo dos participantes com DCE < 60 mL/min/1,73m², para LoAs 2,5% [IC 95%] as equações CKD-EPI, CKD-EPI local, MDRD e FAS subestimaram a DCE (0,37 [0,17; 0,40], 0,51 [0,24; 0,53], 0,37 [0,28; 0,45] e 0,60 [0,49; 0,68] respectivamente). Em relação aos limites de concordância para altos de LoAs 97,5% [IC 95%], as equações CKD-EPI e MDRD, subestimaram a DCE (0,88 [0,86; 0,98] e 0,86 [0,80; 1,04]) e as equações CKD-EPI local e FAS superestimaram a DCE (1,26 [1,25; 1,50] e 1,40 [1,39; 1,51], respectivamente) conforme os dados apresentados na tabela 3.

Os gráficos presentes na figura 3 representam a regressão mediana da DCE com cada uma das equações. Com base nesses gráficos, notamos que há uma boa correlação entre a DCE e as equações CKD-EPI, CKD-EPI local, MDRD e FAS. A linha central pontilhada, nesses gráficos, representa a reta de regressão com as linhas contínuas representando os intervalos de confiança de 95%. Quanto a correlação de Spearman, não encontramos diferenças significativas entre as equações e a DCE (tabela 2), com valores de correlação robusta entre si.

Figura 1. Fluxograma de formação de coorte

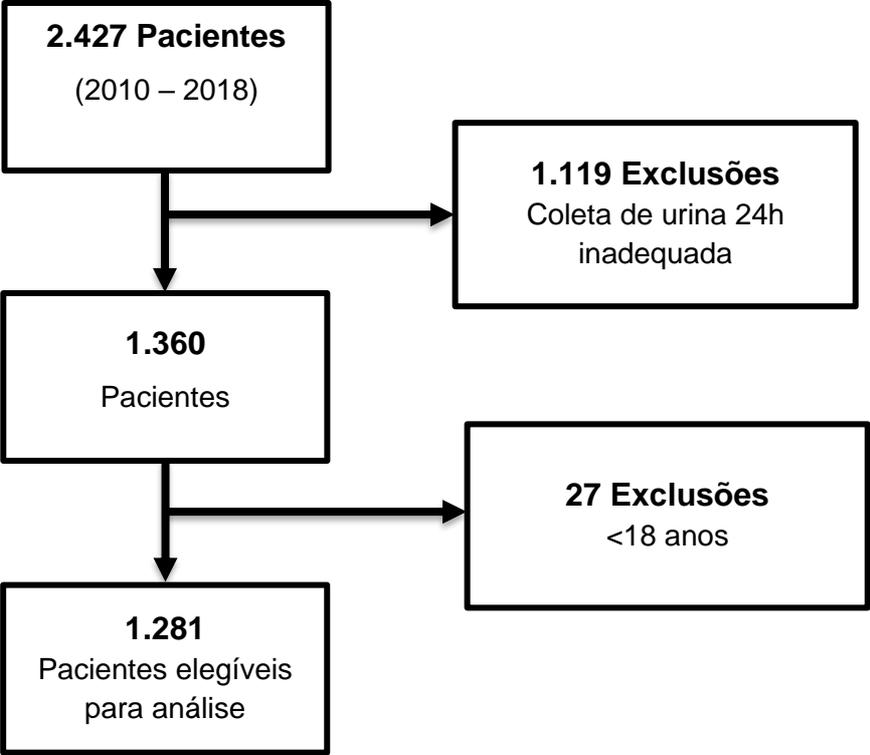


Table 2- Características da População

Características	População total	DCE <60 mL/min/1.73 m²
Número de participantes (%)	1,281 (100,0)	320 (25,5)
Mediana [IQR] idade, anos	53,0 [38,0; 65,0]	61,0 (49,0; 72,0)
≥65 anos, n (%)	325 (26,5)	136 (42,5)
Mulheres, n (%)	485 (38,0)	85 (25,5)
Mediana [IQR] peso, Kg	74,0 [65,0; 85,0]	70,0 [65,0; 80,0]
Mediana [IQR] altura, cm	169 [162; 175]	170 [162; 175]
Mediana [IQR] SC, m ²	1,84 [1,71; 1,98]	1,81 [1,70; 1,93]
Mediana [IQR] IMC, Kg/m ²	26,0 [24,0; 29,0]	25,0 [23,0; 28,0]
IMC ≥30,0, n (%)	255 (20,0)	56 (16,5)
Mediana [IQR] CrS, mg/dL	1,10 [0,80; 1,50]	2,90 [1,88; 4,30]
Mediana [IQR] DCE, mL/min/1.73 m ²	94,0 [60,0; 124,0]	31,0 [21,0; 44,0]
DRC etiologia, n (%)		
Glomerulonefrite	65 (5,0)	9 (3,0)
Hipertensão	35 (3,0)	9 (3,0)
Nefrite Intersticial	250 (19,5)	37 (11,5)
Diabetes	22 (1,5)	8 (2,5)
Indeterminada	909 (71,0)	257 (80,0)

DCE ,Depuração da Creatinina Endógena; DP, Desvio-Padrão; IQR, intervalo interquartil;SC, superfície corporal; IMC, índice de massa corporal; CrS, creatinina sérica; DRC, doença renal crônica.

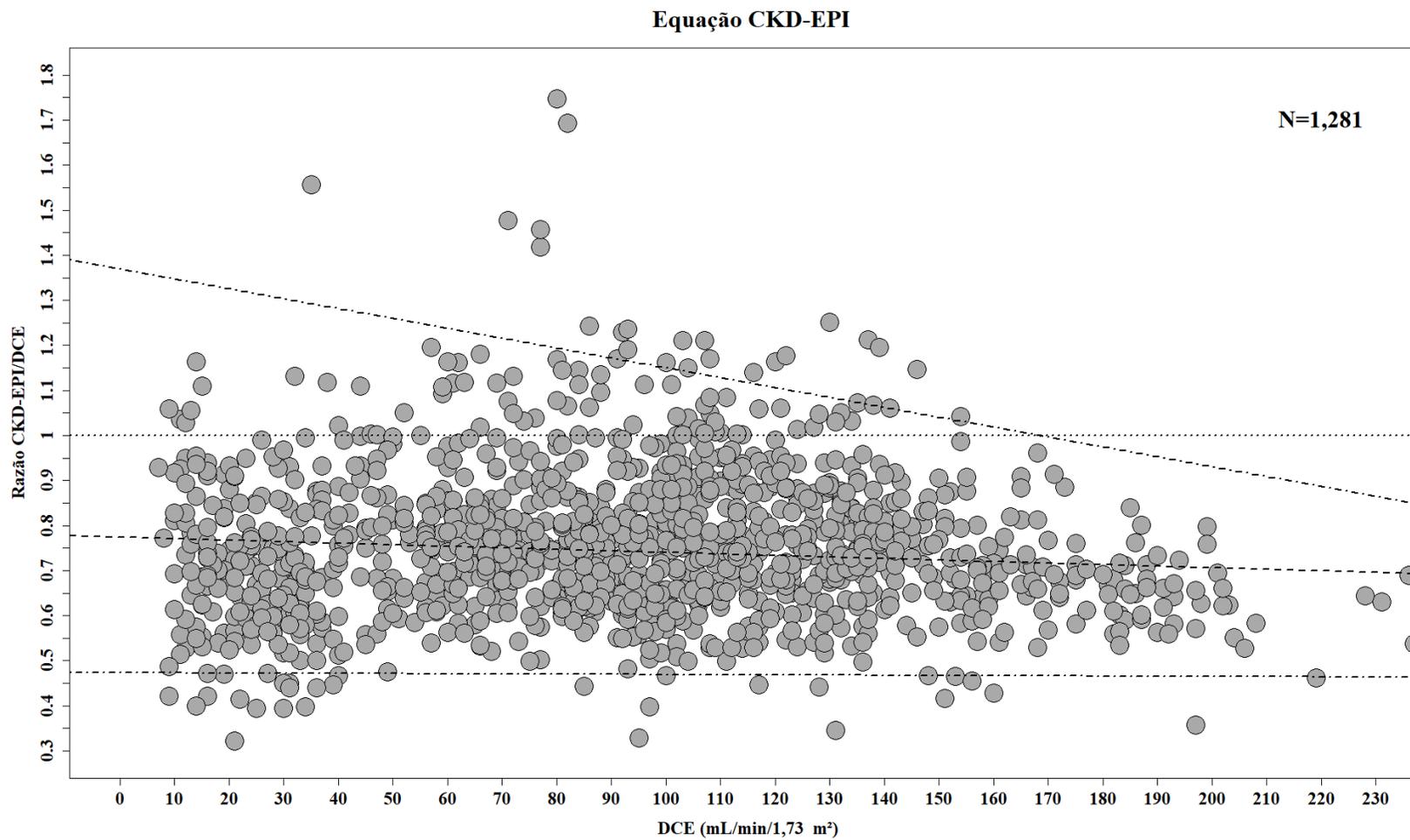
Tabela 3- Viés, precisão, e acurácia das quatro equações para TFGe.

	Viés (95% IC)	IQR (95% IC)	LOAs 2,5% (95% IC)	LOAs 97,5% (95% IC)	P₃₀ (95% IC)	Spearman (95% IC)
Toda População (N 1.281)						
CKD-EPI	1,15 (1,12; 1,17)	0,18 (0,17; 0,20)	0,66 (0,64; 0,69)	1,65 (1,62; 1,67)	58,7 (56,0; 61,6) [‡]	0,900 (0,881; 0,916)
CKD-EPI local	0,75 (0,73; 0,77)	0,23 (0,22; 0,24)	0,45 (0,42; 0,47)	1,00 (0,98; 1,27)	90,5 (88,7; 92,0)	0,893 (0,873; 0,910)
MDRD	0,74 (0,51; 0,76)	0,18 (0,17; 0,19)	0,47 (0,44; 0,49)	0,98 (0,95; 1,02)	50,5 (45,0; 56,5) [‡]	0,895 (0,881; 0,915)
FAS	0,92 (0,89; 0,94)	0,22 (0,21; 0,23)	0,63 (0,60; 0,67)	1,29 (1,24; 1,33)	82,0 (79,7; 84,0) [‡]	0,908 (0,888; 0,922)
DCE <60 mL/min/1,73 m² (N= 320)						
CKD-EPI	0,63 (0,61; 0,68) [‡]	0,20 (0,18; 0,23)	0,37 (0,17; 0,40)	0,88 (0,86; 0,98)	52,0 (46,0; 58,0) [‡]	0,880 (0,830; 0,918)
CKD-EPI local	0,90 (0,86; 0,98)	0,29 (0,24; 0,32)	0,51 (0,24; 0,53)	1,26 (1,25; 1,50)	85,5 (81,0; 90,0)	0,878 (0,827; 0,915)
MDRD	0,65 (0,62; 0,70) [‡]	0,20 (0,17; 0,22)	0,37 (0,28; 0,45)	0,86 (0,80; 1,04)	53,0 (47,0; 58,5) [‡]	0,880 (0,832; 0,916)
FAS	1,05 (0,97; 1,09)	0,24 (0,20; 0,29)	0,60 (0,49; 0,68)	1,40 (1,39; 1,51)	88,0 (84,0; 92,0)	0,862 (0,811; 0,901)

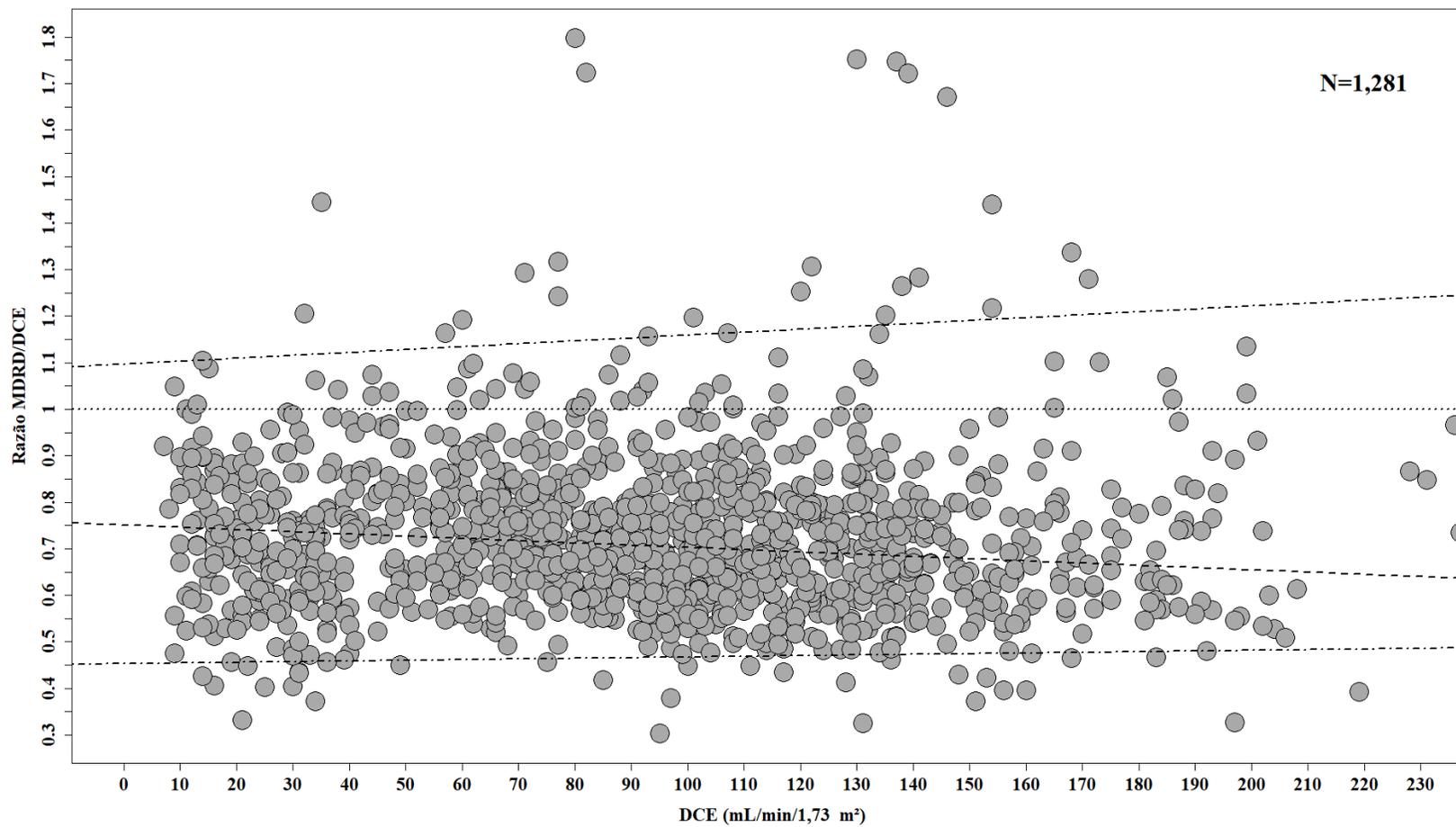
LOAs: limites de concordância, P₃₀: acurácia 30 %, IQR: Intervalo interquartil, 95% IC: Intervalo de confiança de 95%.

[‡]P < 0,05 favorecendo CKD-EPI local

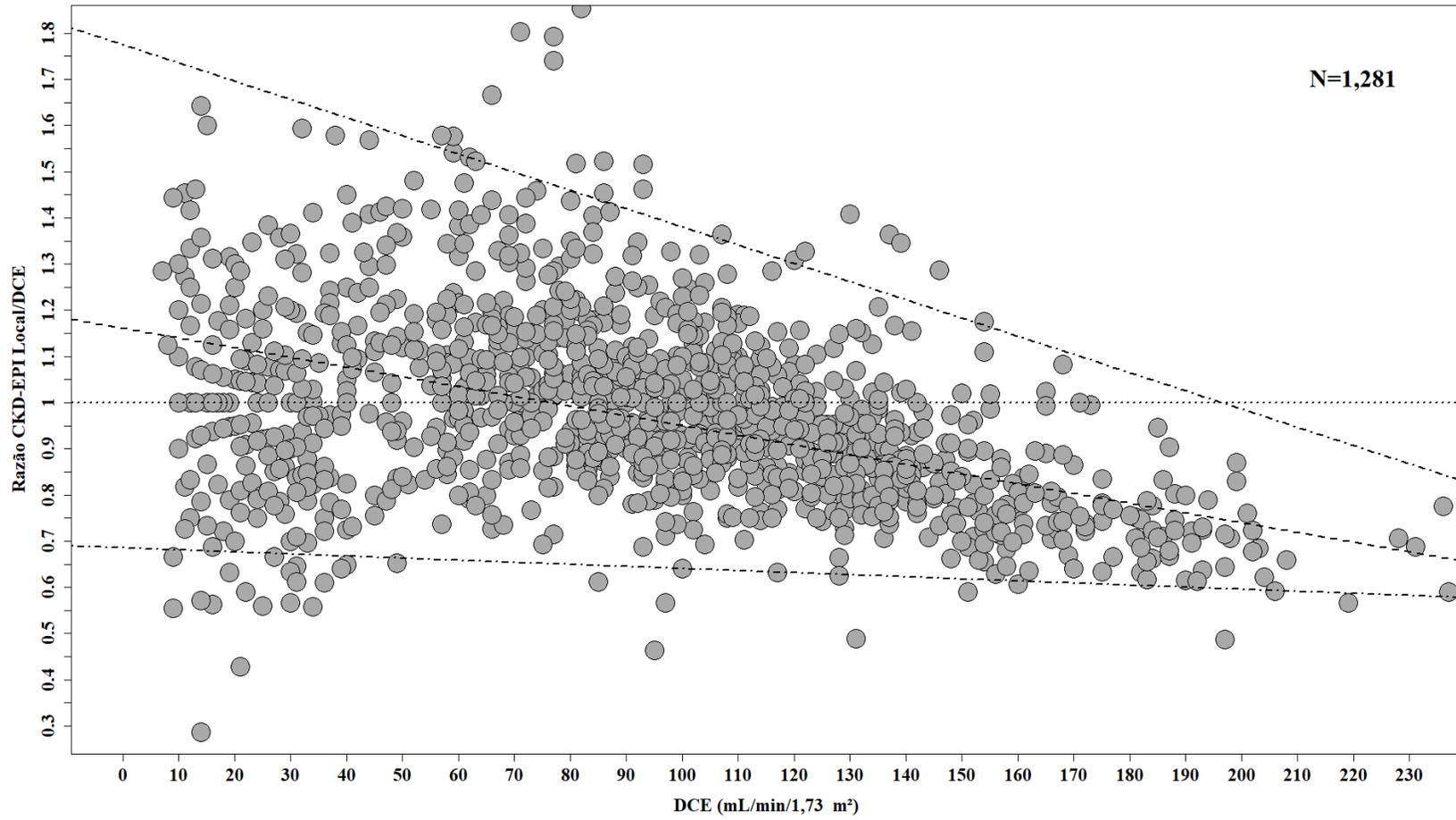
Figura 2 –Gráficos de Bland-Altman entre DCE e equações CKD-EPI, MDRD, CKD-EPI local e FAS.



Equação MDRD



Equação CKD-EPI Local



Equação FAS

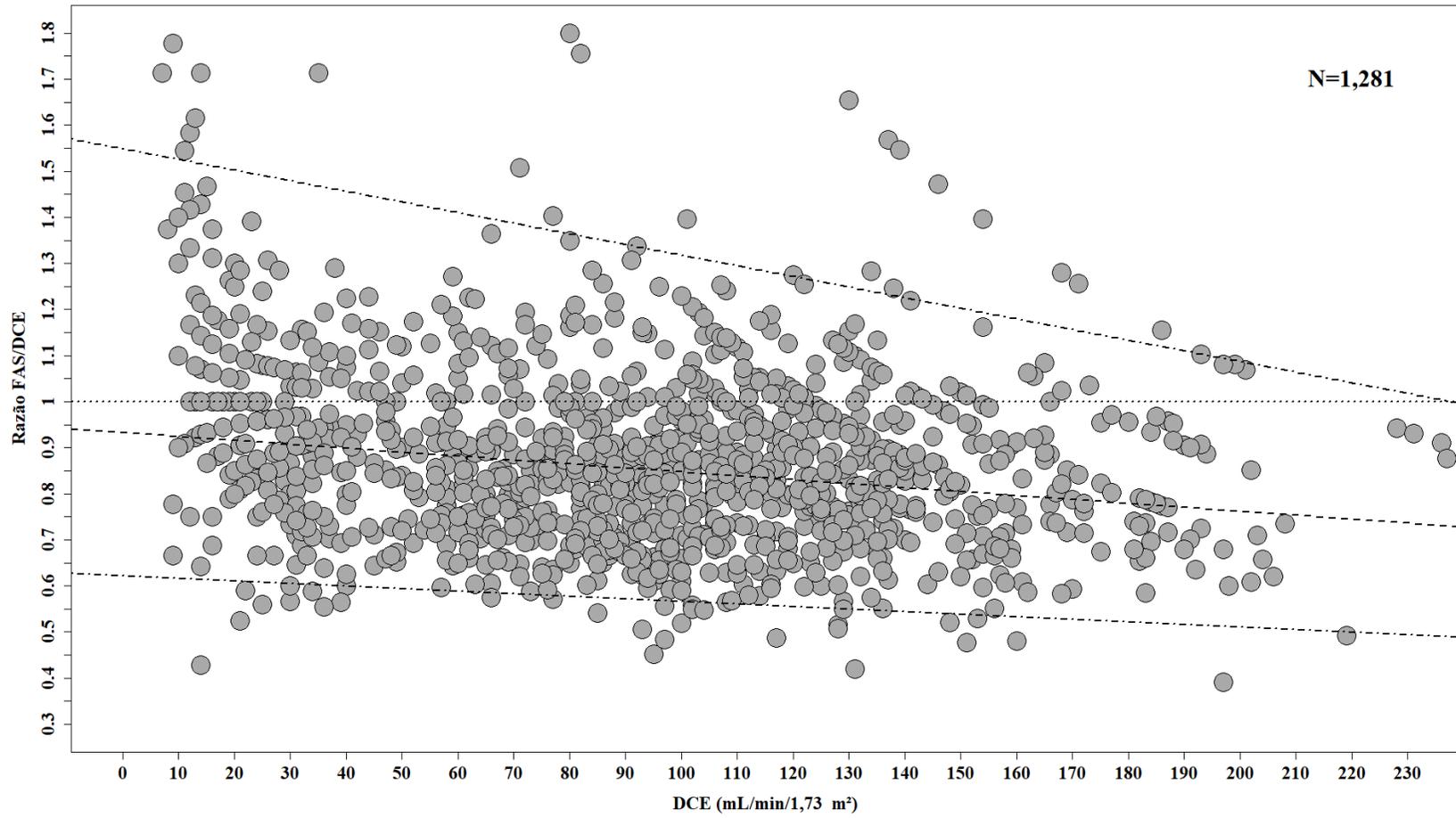
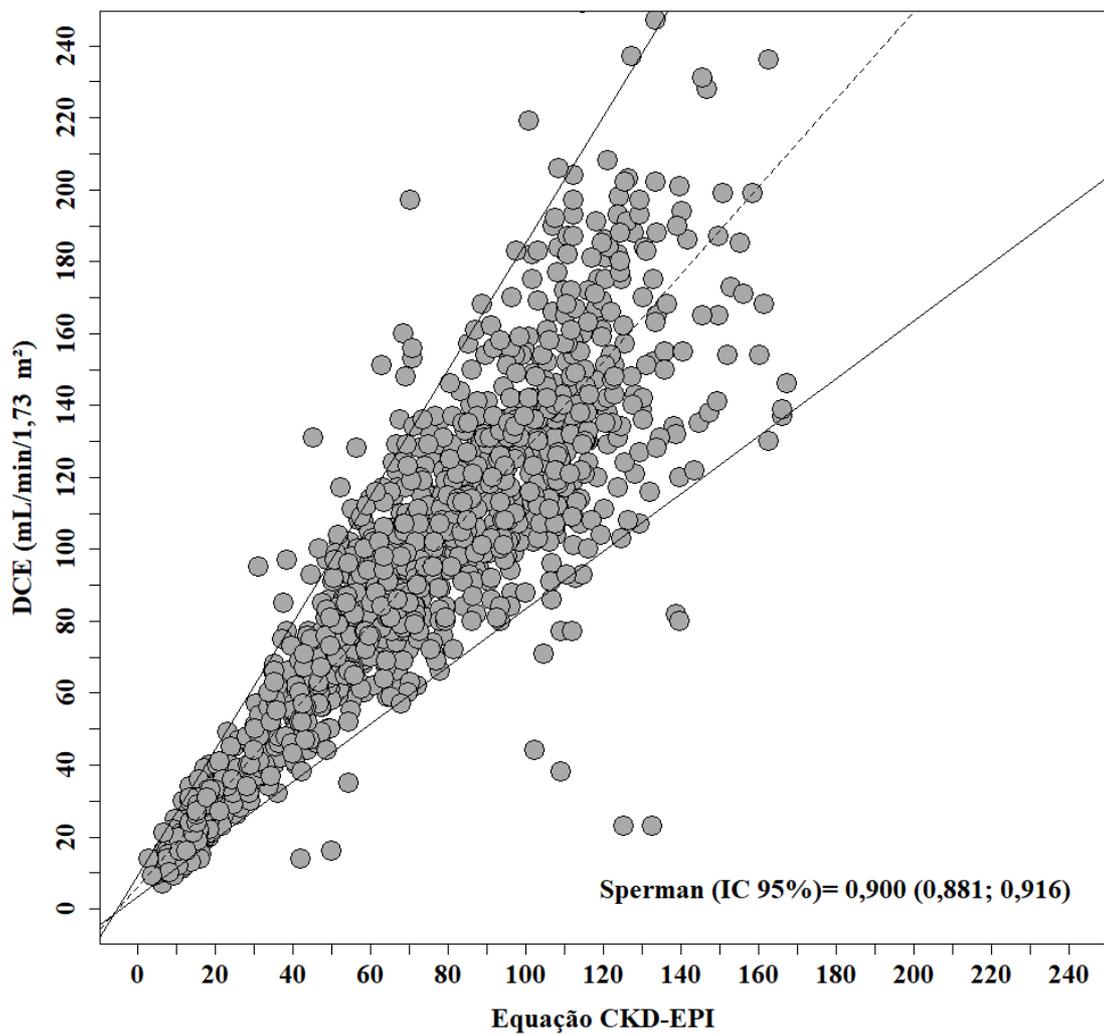
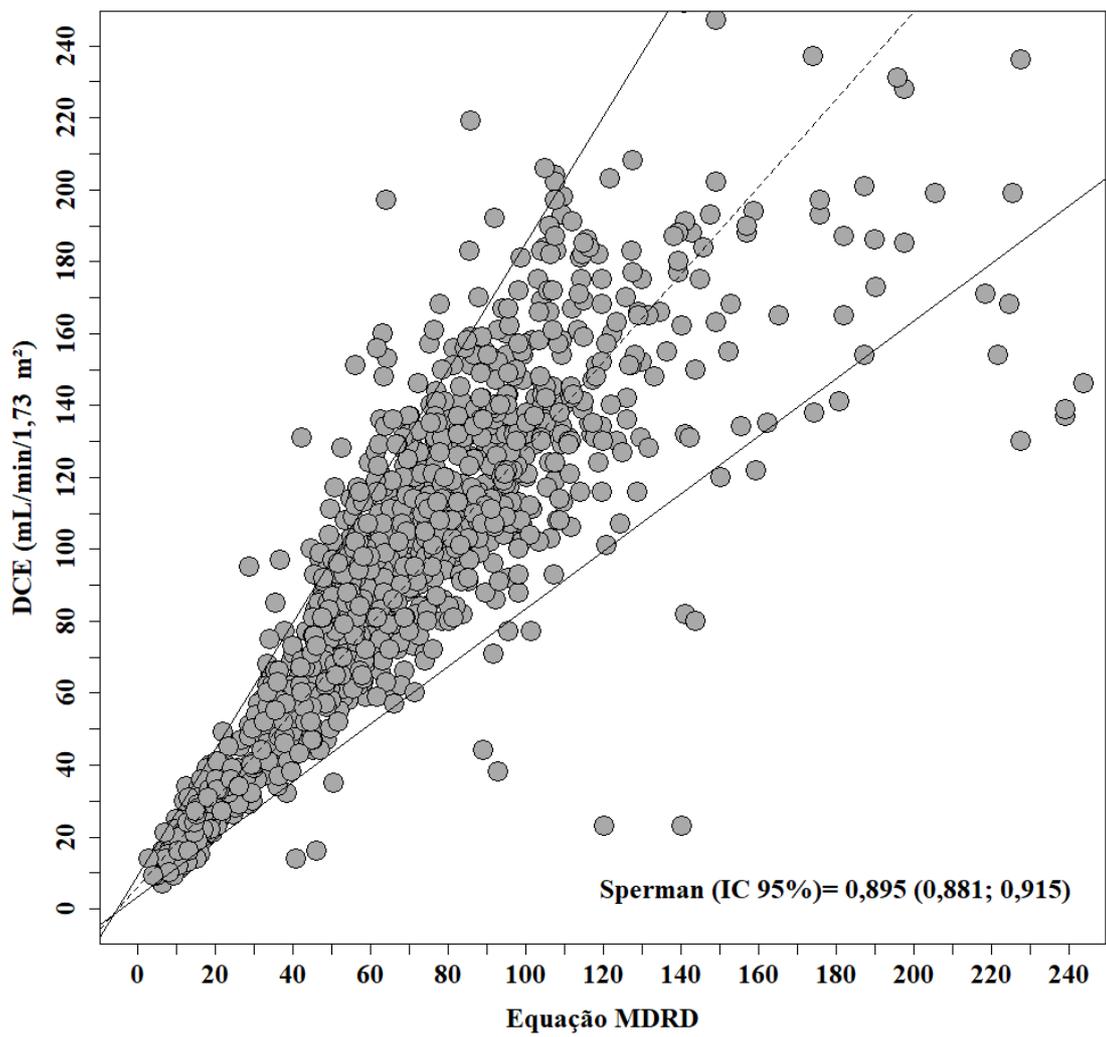
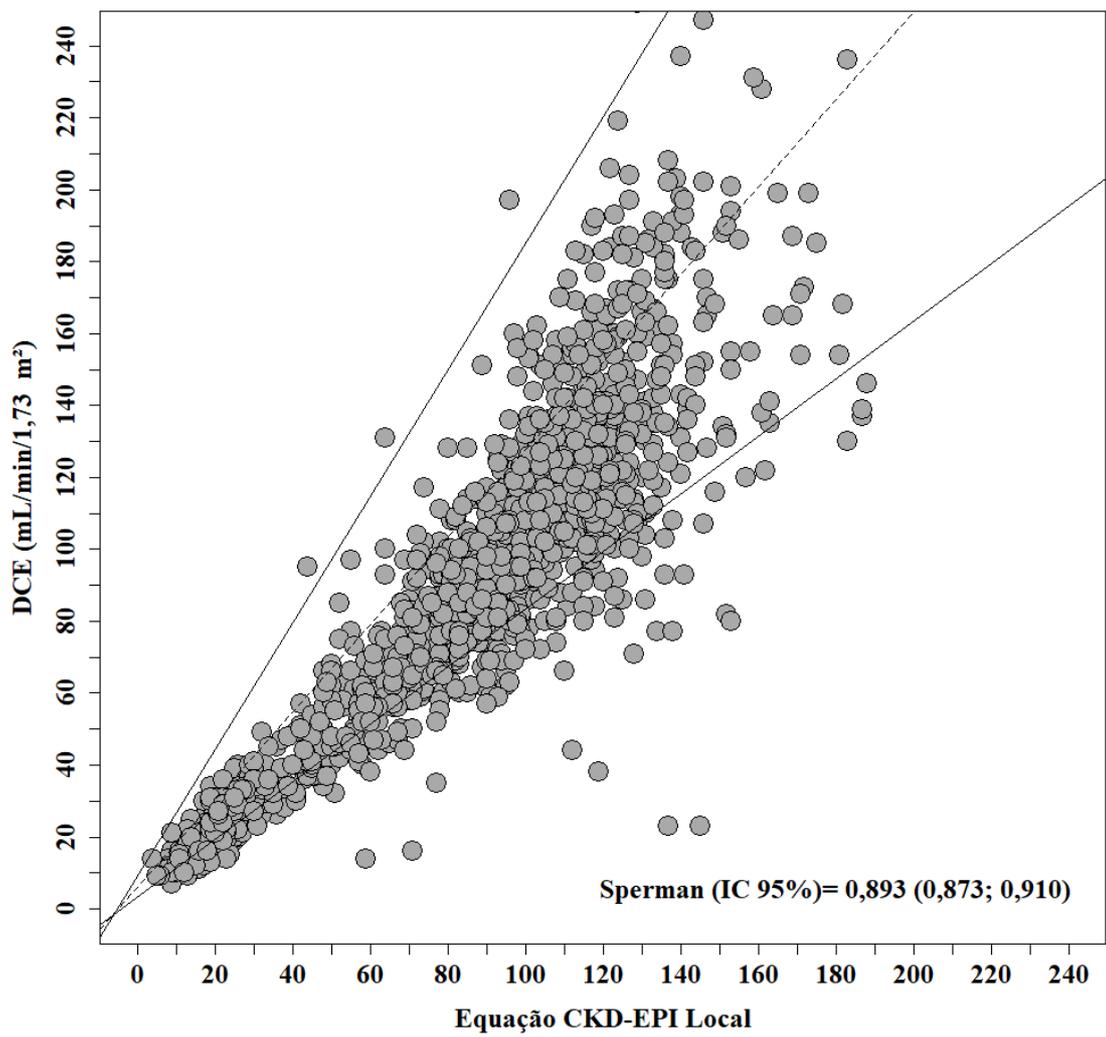
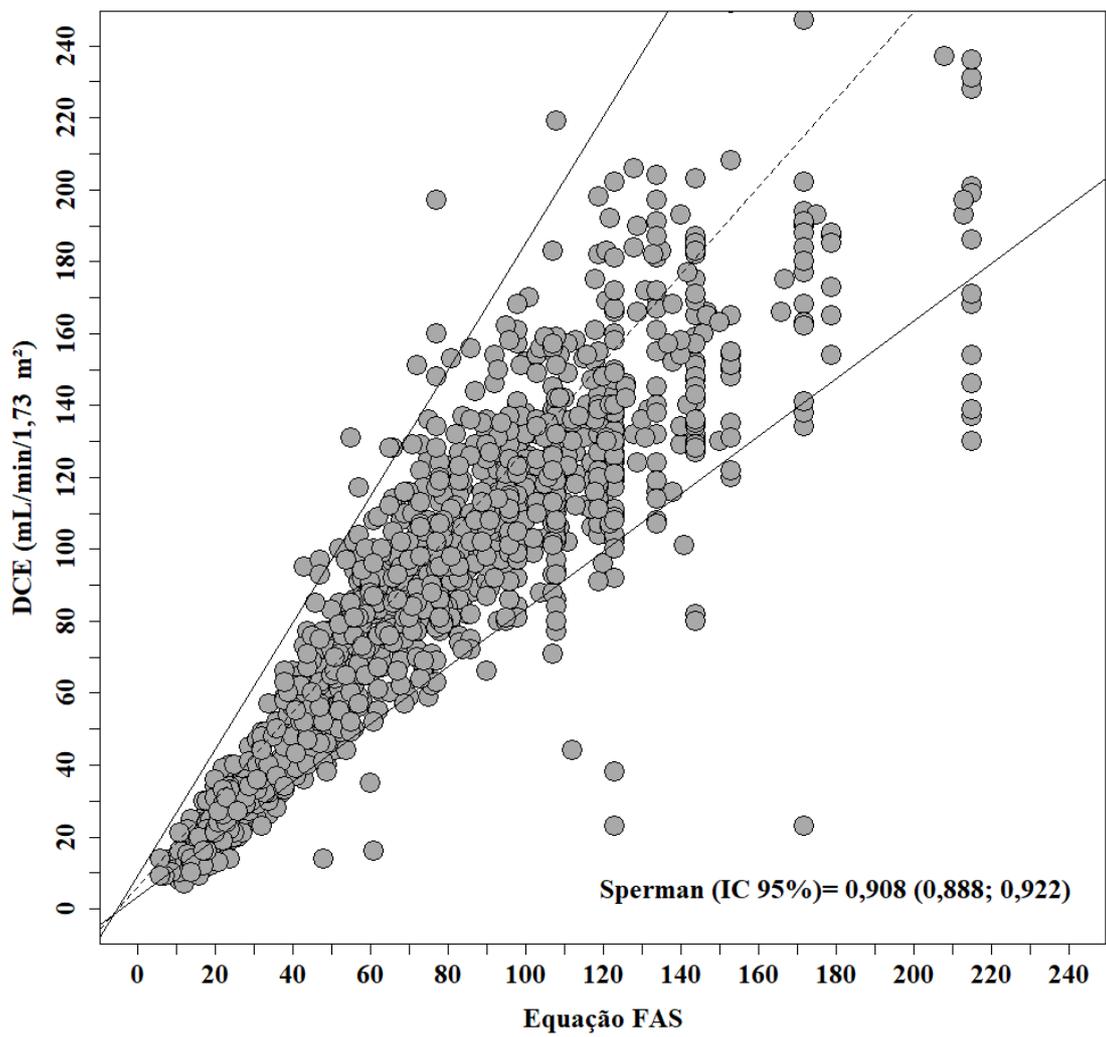


FIGURA 3 – Regressão quantil e Correlação Spearman entre DCE e equações CKD-EPI, MDRD, CKD-EPI local e FAS.









4 DISCUSSÃO

A redução da TFG está relacionada ao aumento da mortalidade, morbidade, limitações e perda da qualidade de vida, geralmente precedendo a sintomatologia da DRC (7, 8). Atualmente, a DRC é considerada um problema de saúde pública mundial com aumento exponencial da sua prevalência em razão do envelhecimento, hipertensão arterial, a diabetes, a obesidade e uso indiscriminado de drogas nefrotóxicas (7, 9). Dessa forma, o uso da TFG pode permitir um diagnóstico precoce e manejo adequado da DRC (9, 10). Todavia, a dificuldade de obter uma medida direta da TFG com métodos simples e economicamente viáveis levou a construção de equações para a predição da TFG (11, 12). Portanto, o desempenho das equações em relação às medidas de referência para TFG, através do viés, a precisão, acurácia e outras análises, são sugeridas pelas diretrizes de nefrologia (3, 13, 14).

A pesquisa das equações baseadas em CrS para aprimorar a precisão da TFG tem sido uma linha de pesquisa relevante e desafiadora em grandes centros de pesquisa pelo mundo (10). A aplicação da equação mais precisa e acurada melhora a decisão clínica, gerando reflexos importantes na saúde individual e pública (10, 15). As equações atualmente disponíveis são afetadas por diferentes graus de imprecisão e podem fornecer TFGs discrepantes (16, 17). A equação pioneira Cockcroft-Gault baseada na DCE foi referência para TFG até 1999, mas acabou sendo suplantada por alto enviesamento e baixa acurácia para a TFG (18). Isso se deve à superestimação acima de 20% da DCE em relação às medidas diretas da TFG (12, 18). Por esse motivo, a equação MDRD foi concebida na tentativa de minimizar esses erros. Ela baseou-se na medida direta da TFG com a depuração urinária e plasmática do iotalamato (19). Essa equação utiliza como parâmetros a CrS, sexo, idade e etnia afro-americana para cálculo da TFG.

Em vários estudos, a equação MDRD apresentou superioridade em relação à equação Cockcroft-Gault, (P_{30} de 87% vs. 79%, respectivamente) (20, 21). Porém, a equação MDRD subestima a TFG em indivíduos com $TFG > 60$ mL/min/1,73 m², aumentando o risco de superestimar a prevalência da DRC (20, 22). No Sri Lanka um estudo com média de DCE de 73,5 mL/min/1,73 m² (DP: 33,4) a equação MDRD apresentou uma acurácia P_{30} de 58% e uma moderada correlação ($r=0,638$) (23). Outro estudo no Paquistão, com médias de idade de 56 anos (DP:14,02) e de DCE de 43,85 (DP:33,57) mL/min/1,73m², apresentou uma moderada correlação ($r= 0,788$) entre a equação MDRD e DCE(24). Na Etiópia, um estudo de participantes com HIV e média da DCE de 99 (DP: 37) mL/min/1,73 m², a equação MDRD apresentou uma acurácia P_{30} de 43% e uma moderada correlação ($r=0,530$)(25). Um estudo realizado na Pavia com média da DCE de 125,7 (DP: 46) mL/min/1,73m², que encontrou uma fraca correlação ($r=0,430$) entre a equação MDRD e DCE (26). Um estudo europeu, com

mediana da DCE de 63 mL/min/1,73 m² (IQR: 53,0-76,3) apresentou uma acurácia P₃₀ de 84,3% e moderada correlação (r=0,695) entre a MDRD e DCE (27). Estudos brasileiros, um em Minas Gerais, com média da DCE de 80,7 mL/min/1,73 m² (DP: 4,4) apresentou fraca correlação (r=0,360) entre a MDRD e DCE (28) e outro realizado no Maranhão, com média da DCE de 62,6 mL/min/1,73 m² (DP: 23,1) apresentou acurácia P₃₀ de 70% (29). Em nosso estudo, a equação MDRD demonstrou resultados semelhantes aos apresentados nessas pesquisas, com baixa precisão e acurácia. Nos valores mais baixos da DCE a equação MDRD subestimou a DCE, concordando com um estudo realizado nos Estados Unidos da América, que subestimou em 44% nas faixas de 40-70 mL/min da DCE (30).

A equação CKD-EPI foi desenvolvida para contornar as limitações da MDRD, a partir de uma coorte incluindo indivíduos portadores ou não de DRC. Essa equação utilizou as mesmas variáveis e método de referência da MDRD (15). No estudo CKD-EPI, a equação ofereceu maior precisão em indivíduos com DRC e/ou com TFG mais próximas da normalidade, favorecendo uma classificação de DRC mais precisa em relação à equação MDRD (31). Um estudo europeu concluiu que a superioridade da equação CKD-EPI em relação à MDRD deve-se, basicamente, ao viés reduzido da CKD-EPI em relação à MDRD (2,5 vs. 5,5 mL/min/1,73 m², respectivamente). Porém, a precisão e acurácia permaneceram praticamente inalterados entre elas (15, 32).

Um estudo no Rio Grande do Sul comparou a CKD-EPI e MDRD com a depuração plasmática de etilenodiaminotetraacetato marcado com ⁵¹Cromo (Cromo EDTA), em indivíduos saudáveis ou com DRC. Os autores constataram melhor desempenho no grupo com Cromo EDTA >60 mL/min/1,73 m², mas com baixa precisão e superestimação da TFG com Cromo EDTA <60 mL/min/1,73 m². Esse estudo apresentou um P₃₀ de 78% e 72%, para as equações CKD-EPI e MDRD respectivamente (33). Em pesquisas que utilizaram a DCE, a equação CKD-EPI e MDRD apresentaram acurácias P₃₀ de 46 a 73% de 43% a 58%, respectivamente (23, 25). Em nosso estudo, encontramos uma acurácia inferior aos estudos da literatura com as equações CKD-EPI original e da MDRD, sem diferenças estatísticas na precisão e acurácia entre elas.

A equação CKD-EPI original foi desenvolvida em população norte-americana, com a CrS modelada para os valores médios de 0,7 mg/dL para mulheres e 0,9 mg/dL para homens (34). Os autores recomendam o ajuste da CrS para valores locais (15, 23, 35) entretanto, há raros estudos que o fazem, e também as diretrizes KDIGO trazem essa informação (3). Seguindo as orientações dos autores da equação CKD-EPI original, nós ajustamos para a população na região nordeste do Rio Grande do Sul, através da média da CrS com uma amostra representativa. Assim, nós obtivemos os valores de 0,8 mg/dL para mulheres e 1,0

mg/dL para homens, sendo superiores aos norte americanos. Dessa forma, a CKD-EPI local apresentou melhor acurácia entre todas as equações avaliadas, com 90,5% dos participantes dentro dos 30% dos valores da TFG medida por DCE, sendo satisfatório para interpretação clínica conforme recomendado pelas diretrizes (3). Um estudo da Tailândia também ajustou a equação MDRD, apresentando melhor acurácia (P_{30} de 74% vs 84%)(36). Em Taiwan, a equação CKD-EPI quando ajustada para a população local, apresentou melhor acurácia (P_{30} de 54% vs 62,7) (37). Um estudo no Japão, o coeficiente ajustado da equação MDRD para a população obteve uma acurácia superior versus - não ajustada (P_{30} de 77% vs. P_{30} de 59%) (38).

Os autores do estudo FAS descreveram ligeira superioridade sobre a CKD-EPI original e MDRD (39). Enquanto a equação CKD-EPI original prevê um declínio da TFG a partir dos 18 anos, a FAS considera o declínio da TFG somente a partir de 40 anos (40). Segundo os autores, a equação FAS foi uma alternativa para TFGe, pela sua simplicidade, acurácia adequada independente das faixas etárias e TFG medida (5, 17). Entretanto, a população no estudo FAS era exclusivamente europeia de caucasianos, não sendo testada em outros países (17). Nosso estudo é o primeiro na América Latina que aplicou a equação FAS numa amostra razoável, com bom desempenho nessa, em relação ao viés e acurácia. Porém, não atingiu a acurácia P_{30} recomendada acima de 90%, superestimando em valores mais altos da DCE.

No nosso estudo, o uso da DCE como medida de função renal, devido a sua popularidade na prática clínica; porém, é reconhecida por superestimar a TFG (18, 23). Essa ocorre principalmente pela secreção tubular proximal de 10% a 40% da creatinina urinária (41-43). Essa redução na filtração e excreção da creatinina provoca um aumento da CrS e conseqüentemente a elevação a sua secreção (43). Outro erro relevante na DCE são as coletas inadequadas de urina em 24 horas (18). O uso de equações na prática clínica para TFGe, podem minimizar os erros da DCE, pois as equações são ajustadas com fatores que podem interferir na produção da CrS, como idade, sexo, superfície corporal e raça (44, 45). Em nosso estudo, as equações mostraram correlação moderada a forte com a DCE, principalmente na CKD-EPI local.

A maioria dos estudos apontam que há uma probabilidade elevada de erro na coleta da DCE, mas até o momento não encontramos uma quantificação deste equívoco na literatura (46-48). Nosso estudo constatou que 46% das medidas foram excluídas por coleta inadequada de urina.

Os pontos fortes do nosso estudo foram:

1. Amostra representativa da população nordeste do Estado do Rio Grande do Sul.
2. Todas as dosagens da CrS serem padronizadas pelo método de IDMS.
3. Métodos estatísticos robustos para avaliação da performance das equações versus a DCE.

Porém, o nosso estudo apresentou várias limitações:

1. O caráter retrospectivo, baseado em prontuários médicos.
2. Os desempenhos das equações não foram avaliados especificamente em subgrupos de classificação da DRC.
3. Falta de representatividade da etnia negra na população.
4. Ausência de um método de referência para TFG.

5 CONCLUSÕES

Nós constatamos que:

1. A equação CKD-EPI Local apresentou melhor acurácia do que as equações recomendadas pela sociedade de Nefrologia: MDRD e CKD-EPI. Uma equação para TFGe apresenta melhor desempenho quando aplicada em populações semelhantes as que foi desenvolvida, tornando difícil que uma mesma equação funcione igualmente em diversas populações (15). Portanto, o nosso ajuste da CrS levou a uma melhor acurácia da equação CKD-EPI. Isso demonstra a importância do ajuste no modelo das equação para as particularidades da população por região, conforme os autores do trabalho original da CKD-EPI (15). Todavia, as equações baseadas em CrS podem variar entre as populações e não podem ser generalizadas (49).
2. A equação FAS apresentou desempenho razoável, mas não atingiu uma acurácia $P_{30} > 90\%$, sendo inferior a equação CKD-EPI local.
3. A DCE apresenta uma alta probabilidade de erro (acima de 50%) nas coletas de urina 24 horas.

ABREVIACÕES

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CrS: Creatinina Sérica

DCE: Depuração da Creatinina Endógena

DP: Desvio-Padrão

DRC: Doença Renal Crônica

FAS: Full Age Spectrum

HPLC: Cromatografia Líquida de Alta Performance

IC: Intervalo de Confiança

IDMS: Espectrometria de Massa com Diluição Isotópica

IMC: ndice de massa corporal

IQR: Intervalo Interquartil

LoAS: Limites de Concordância

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease Study Group

NKDEP: National Kidney Disease Education program

SC: Superfície corporal

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

TFGe: Taxa de Filtração Glomerular estimada

TFGm: Taxa de Filtração Glomerular medida

Contribuições dos autores

O Dr. Luciano da Silva Selistre teve acesso total aos dados do estudo e foi responsável pela integridade e precisão na análise de dados.

Conceito e projeto do estudo: Gisele da Fonseca, Vandréa de Souza, Lígia Facin, Morgana Machado, Ketelly Koch, Vanessa Carobin, Sarah Assoni, Laurence Dubourg, Luciano Selistre

Aquisição dos dados: Gisele da Silva da Fonseca, Lígia Facin

Análise e interpretação dos dados: Gisele da Fonseca, Luciano Selistre

Revisão Crítica do manuscrito para conteúdo intelectual importante: Luciano Selistre, Vandréa de Souza, Laurence Dubourg

Administrativo, técnica ou suporte material: Luciano Selistre, Vandréa de Souza, Laurence Dubourg

Declaração de Conflito de Interesses

Os autores deste manuscrito não têm conflitos de interesse a divulgar.

Financiamentos

A autora Gisele da Fonseca foi beneficiada com uma bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

6 REFERÊNCIAS

1. de Souza V, Cochat P, Rabilloud M, Selistre L, Wagner M, Hadj-Aissa A, et al. Accuracy of different equations in estimating GFR in pediatric kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(3):463-70.
2. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2473-83.
3. KDIGO G. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013. p. 1-150.
4. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, 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*. 2008;3(2):348-54.
5. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(5):798-806.
6. Blufpand HN, Westland R, van Wijk JA, Roelandse-Koop EA, Kaspers GJ, Bökenkamp A. Height-independent estimation of glomerular filtration rate in children: an alternative to the Schwartz equation. *J Pediatr*. 2013;163(6):1722-7.
7. Malta DC, Machado ÍE, Pereira CA, Figueiredo AW, Aguiar LKd, Almeida WdSd, et al. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2019;22.
8. 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. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2011;33:93-108.
9. Marinho AWGB, Penha AdP, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cadernos Saúde Coletiva*. 2017;25:379-88.

10. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;56(3):486-95.
11. Musso CG, Álvarez-Gregori J, Jauregui J, Macías-Núñez JF. Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(7):1105-10.
12. Serpa Neto A, Rossi FMB, Amarante RDM, Rossi M. Predictive performance of 12 equations for estimating glomerular filtration rate in severely obese patients. *Einstein (São Paulo)*. 2011;9:294-301.
13. Hornum M, Feldt-Rasmussen B. Glomerular Filtration Rate Estimation in Renal and Non-Renal Solid Organ Transplantation. *Nephron*. 2017;136(4):298-301.
14. Saúde Md. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao Paciente com Doença Renal Crônica-DRC no Sistema Único de Saúde. 2014.
15. 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):604-12.
16. Corsonello A, Roller-Wirnsberger R, Di Rosa M, Fabbietti P, Wirnsberger G, Kostka T, et al. Estimated glomerular filtration rate and functional status among older people: A systematic review. *Eur J Intern Med*. 2018;56:39-48.
17. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksen BO, Melsom T, et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(3):497-507.
18. Sodré FL, Costa JCB, Lima JCC. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2007;43(5):329-37.
19. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.

20. Delanaye P, Mariat C. The applicability of eGFR equations to different populations. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(9):513-22.
21. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(3):763-73.
22. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2004;141(12):929-37.
23. Weerakkody RM, Sheriff MHR. Predictive performance of the estimating equations of renal function in Sri Lankan subjects. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):655.
24. Zubairi AM, Hussain A. The glomerular filtration rate: comparison of various predictive equations based on serum creatinine with conventional creatinine clearance test in Pakistani population. *J Pak Med Assoc.* 2008;58(4):182-5.
25. Yilma D, Abdissa A, Kæstel P, Tesfaye M, Olsen MF, Girma T, et al. Serum creatinine and estimated glomerular filtration rates in HIV positive and negative adults in Ethiopia. *PloS one.* 2019;14(2):e0211630-e.
26. Ravasi G, Lauriola M Fau - Tinelli C, Tinelli C Fau - Brandolini M, Brandolini M Fau - Uglietti A, Uglietti A Fau - Maserati R, Maserati R. Comparison of glomerular filtration rate estimates vs. 24-h creatinine clearance in HIV-positive patients. (1468-1293 (Electronic)).
27. Virga G, La Milia V, Russo R, Bonfante L, Cara M, Nordio M. Comparison between creatinine-based equations for estimating total creatinine clearance in peritoneal dialysis: a multicentre study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2009;25(1):262-9.
28. Ferreira-Filho SR, Cardoso CC, de Castro LAV, Oliveira RM, Sá RR. Comparison of Measured Creatinine Clearance and Clearances Estimated by Cockcroft-Gault and MDRD Formulas in Patients with a Single Kidney. *International journal of nephrology.* 2011;2011:626178-.

29. Barbosa FC, Ferreira TCA, Filho NS. Avaliação do Desempenho das Equações de Cockcroft-Gault e do Estudo "Modification of Diet in Renal Disease" em Transplantados Renais. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2008;30(3):205-12.
30. Hahn T, Yao S Fau - Dunford LM, Dunford Lm Fau - Thomas J, Thomas J Fau - Lohr J, Lohr J Fau - Arora P, Arora P Fau - Battiwalla M, et al. A comparison of measured creatinine clearance versus calculated glomerular filtration rate for assessment of renal function before autologous and allogeneic BMT. (1523-6536 (Electronic)).
31. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *Jama*. 2012;307(18):1941-51.
32. Delanaye P, Pottel H, Botev R, Inker LA, Levey AS. Con: Should we abandon the use of the MDRD equation in favour of the CKD-EPI equation? *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(6):1396-403; discussion 403.
33. Veronese FV, Gomes EC, Chanan J, Carraro MA, Camargo EG, Soares AA, 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. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(12):1747-54.
34. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
35. Jessani S, Levey AS, Bux R, Inker LA, Islam M, Chaturvedi N, et al. Estimation of GFR in South Asians: a study from the general population in Pakistan. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(1):49-58.
36. Praditpornsilpa K, Avihingsanon A, Chaiwatanarat T, Chaiyahong P, Wongsabut J, Ubolyam S, et al. Comparisons between validated estimated glomerular filtration rate equations and isotopic glomerular filtration rate in HIV patients. *AIDS (London, England)*. 2012;26(14):1781-8.
37. Chen LI, Guh JY, Wu KD, Chen YM, Kuo MC, Hwang SJ, et al. Modification of diet in renal disease (MDRD) study and CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equations for Taiwanese adults. (1932-6203 (Electronic)).

38. Matsuo S, Imai E Fau - Horio M, Horio M Fau - Yasuda Y, Yasuda Y Fau - Tomita K, Tomita K Fau - Nitta K, Nitta K Fau - Yamagata K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. (1523-6838 (Electronic)).
39. Yong Z, Li F, Pei X, Liu X, Song D, Zhang X, et al. A comparison between 2017 FAS and 2012 CKD-EPI equations: a multi-center validation study in Chinese adult population. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(1):139-46.
40. Pottel H, Hoste L, Yayo E, Delanaye P. Glomerular Filtration Rate in Healthy Living Potential Kidney Donors: A Meta-Analysis Supporting the Construction of the Full Age Spectrum Equation. *Nephron*. 2017;135(2):105-19.
41. Motta VT. *Bioquímica Clínica para o Laboratório: Princípios e Interpretações*. 5ª ed2009.
42. Garcia MAT, Kanaan S. *Bioquímica Clínica*. 2ª Ed. ed2014.
43. Nunes GLdS. Avaliação da função renal em pacientes hipertensos. *Rev Bras Hipertens*2007 *Rev Bras Hipertens* vol.14(3): 162-166, 2007. p. 162-6.
44. Soares AA, Eyff TF, Campani RB, Ritter L, Camargo JL, Silveiro SP. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(9):1023-32.
45. Kirsztajn GM. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2007;43:257-64.
46. Silva ABTd, 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. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2010;32:165-72.
47. Kumar BV, Mohan T. Retrospective Comparison of Estimated GFR using 2006 MDRD, 2009 CKD-EPI and Cockcroft-Gault with 24 Hour Urine Creatinine Clearance. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(5):Bc09-bc12.
48. Kagoma YK, Garg AX, Li L, Jain AK. Reporting of the estimated glomerular filtration rate decreased creatinine clearance testing. *Kidney Int*. 2012;81(12):1245-7.

49. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, Rossert J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. (1523-6838 (Electronic)).

ANEXOS

Continuação do Parecer: 3.436.640

limite superior, dado pela razão média somado a $1,96 \times dp$. Esse intervalo de 95% representa a precisão.

A TFG estimada (TFGe) pelas equações e a TFG medida pelo DCE (TFGm) serão comparadas entre e intra indivíduos (no caso de haver mais de uma medida do mesmo participante). As medidas repetidas serão mensuradas através de agrupamentos de pacientes e ajustadas por modelo linear de efeitos mistos. Serão estimados os limites de 95% de intervalo de confiança para razão das médias associando a variância entre sujeitos e intra-sujeito. Os intervalos de confiança (ICs) de 95% serão construídos ao redor do viés e da precisão usando a estatística normal por bootstrapping (reamostragem) para avaliar a significância dos primeiros dois métodos.

A acurácia de cada equação (percentual de erro), ou quão bem ela representa a real função renal será avaliada pela comparação de seus resultados com os do método padrão referência. Empregar-se-á a seguinte equação: $(\text{valor preditivo [TFGe]} - \text{valor real [TFGm]}) \times 100 / \text{valor real [TFGm]}$.

Utilizar-se-á a área sob a curva ROC (AUC) para determinar a habilidade da variação da TFG estimada em discriminar entre pacientes com ou sem lesão renal crônica (definida por $\text{TFGm} < 60 \text{ ml/min/ per } 1.73 \text{ m}^2$).

O método de Delong Clarke-Pearson comparará as AUCs.

O coeficiente de correlação de concordância (CCC), é uma medida de ajuste na correlação de Pearson e será utilizado para avaliar a concordância das equações com o padrão referência. Para comparar os CCCs entre as equações, será utilizado o intervalo de confiança de 95% das diferenças, estimado pelo método de bootstrap usando o macro de CCC descrito por Crawford.

Os dados serão analisados utilizando o software de estatística R para Windows, versão 3.5.1.

Variáveis Analisadas

- Dados antropométricos: idade (em anos), sexo, peso (em Kg), altura (em cm).
- Dados laboratoriais: creatinina sérica, DCE, volume urinário, creatinúria de 24 horas.
- O cálculo da DCE apresenta a formulação como segue: $V \times \text{UCr}/\text{PCr}$, onde V= volume urinário de 24h, UCr= creatinúria de 24h e PCr= creatinina plasmática.
- Equações para estimativa de TFG: FAS, MDRD e CKD-EPI.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Comparar a equação FAS com as equações CKD-EPI e MDRD utilizando a DCE como padrão referência em uma população de adultos jovens do Sistema Único de Saúde da cidade de Caxias do

Endereço: FRANCISCO GETULIO VARGAS
Bairro: PETROPOLIS CEP: 95.070-560
UF: RS Município: CAXIAS DO SUL
Telefone: (54)3218-2829 Fax: (54)3218-2100 E-mail: cep-ucs@ucs.br

Continuação do Parecer: 3.436.640

Sul.

Objetivos Específicos:

- Comparar o desempenho da equação FAS com as equações CKD-EPI e MDRD para detectar DRG, definida como DCE <60 mL/minuto/1,73 m².
- Relacionar as medianas de creatinina por faixa etária na população que foi submetida à DCE no período do estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo encontra-se dentro das normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, conforme a Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde. O estudo utilizará apenas dados de registro médico, sendo os riscos aos participantes de pesquisa pequenos, incluindo o risco de quebra de sigilo. Os pesquisadores comprometem-se a manter a confidencialidade dos dados, assinando termo de sigilo e confidencialidade (Anexo 1). Não haverá benefícios diretos aos participantes de pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda a projeto anteriormente apreciado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com o parecer substanciado de número 3.194.298, datado de 13/03/2019. A justificativa para a emenda é a ampliação do número de casos a serem estudados, com recrutamento de pacientes também no Hospital Pompéia, da mesma cidade. Como a amostra é de conveniência, os autores não delimitam o número de casos a serem estudados.

O estudo está delineado de maneira objetiva, clara e suficiente. São demonstradas as etapas necessárias para a obtenção dos resultados. O assunto é relevante e de considerável interesse clínico. Os autores irão trabalhar com dados secundários, de prontuários, já coletados, não implicando em procedimentos adicionais com os participantes da pesquisa. Os riscos estão descritos e os autores se comprometem com a sua minimização.

Estão presentes todos os documentos necessários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos estão devidamente apresentados.

Recomendações:

Atualizar no projeto a inclusão do novo centro de recrutamento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendência.

Endereço: FRANCISCO GETULIO VARGAS
Bairro: PETROPOLIS CEP: 95.070-560
UF: RS Município: CAXIAS DO SUL
Telefone: (54)3218-2829 Fax: (54)3218-2100 E-mail: cep-ucs@ucs.br

Continuação do Parecer: 3.436.640

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Caxias do Sul aprova o projeto. Emendas devem ser apresentadas em documento com o nome Justificativa da Emenda a ser postado na opção OUTROS. É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento da pesquisa por meio de relatórios parciais e final. Os relatórios devem contemplar o andamento, alterações no protocolo, cancelamento, encerramento, publicações decorrentes da pesquisa e outras informações pertinentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_131903_7_É1.pdf	11/08/2019 15:40:52		Aceito
Outros	fluxo_projeto.pdf	11/08/2019 15:39:06	GISELE DA SILVA DA FONSECA	Aceito
Outros	carta_anuencia.pdf	04/08/2019 17:10:51	GISELE DA SILVA DA FONSECA	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_COEDIHG.pdf	16/02/2019 10:05:22	GISELE DA SILVA DA FONSECA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Sigilo_Confidencialidade.pdf	16/02/2019 10:02:01	GISELE DA SILVA DA FONSECA	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	16/02/2019 09:58:26	GISELE DA SILVA DA FONSECA	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	16/02/2019 09:58:28	GISELE DA SILVA DA FONSECA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_completo.pdf	15/02/2019 18:38:33	VANDREA CARLA DE SOUZA	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	15/02/2019 18:27:51	VANDREA CARLA DE SOUZA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: FRANCISCO GETULIO VARGAS
 Bairro: PETROPOLIS CEP: 95.070-560
 UF: RS Município: CAXIAS DO SUL
 Telefone: (54)3218-2829 Fax: (54)3218-2100 E-mail: cep-ucs@ucs.br

UNIVERSIDADE DE CAXIAS
DO SUL - RS



Continuação do Parecer: 3.436.640

CAXIAS DO SUL, 04 de Julho de 2019

Assinado por:
Maria Helena Wagner Rossi
(Coordenador(a))

Endereço: FRANCISCO GETULIO VARGAS
Bairro: PETROPOLIS **CEP:** 95.070-560
UF: RS **Município:** CAXIAS DO SUL
Telefone: (54)3218-2829 **Fax:** (54)3218-2100 **E-mail:** cep-ucs@ucs.br

Página 05 de 06



Luane Moreira <luane.moreira@unimednordesters.com.br>

Qua, 11/09/2019 14:43

Para: Você



Olá Gisele,

Sua solicitação de pesquisa foi aceita.

Dentro em breve o setor do Laboratório entrará em contato contigo para verificar a melhor forma de passar os dados da pesquisa.

Obrigada!

Dúvidas estou à disposição.

Atenciosamente,



Luane Moreira

Núcleo Capacitação e Desenvolvimento | Gestão de Pessoas

T. (54) 3201 6274 - Ramal interno 9874

luane.moreira@unimednordesters.com.br | www.unimed-ners.com.br



Imprima somente se necessário.

PROGRAMA
Consumo Consciente