



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

**Avaliação da Acurácia da Nova Equação Full Age Spectrum (FAS)
para Estimativa da Taxa de Filtração Glomerular no Diabetes
Melito Tipo 2**

Dissertação de Mestrado

Luíza Carolina Fagundes Silva

Porto Alegre, outubro de 2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

**Avaliação da Acurácia da Nova Equação Full Age Spectrum (FAS)
para Estimativa da Taxa de Filtração Glomerular no Diabetes
Melito Tipo 2**

Dissertação de Mestrado

Luíza Carolina Fagundes Silva

Orientadoras: Prof^a. Dr^a. Sandra Pinho Silveiro

Prof^a Dr^a Letícia de Almeida Brondani

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Endocrinologia.

Porto Alegre, outubro de 2019

Dedicatória

A Deus e ao meu anjo da guarda, que estiveram ao meu lado o tempo todo do percurso e não permitiram que eu vacilasse.

Aos meus queridos pais, Afrânio Ferreira da Silva e Luiza Marilac Fagundes Silva, pelo amor, estímulo e apoio incondicional que me deram ao longo de toda a minha vida. E principalmente por terem me educado em tão nobres e admiráveis valores cujo resultado é responsável por todas as minhas conquistas.

Ao meu irmão Aurélio Fagundes Silva, por todo amor, companheirismo, incentivo e suporte para que eu fosse sempre a minha melhor versão. Seu apoio foi fundamental nessa jornada.

Ao meu irmão Rodrigo Fagundes Silva por todo amor, respeito e torcida para que eu obtivesse êxito em cada nova fase da vida.

A minha admiração por vocês só cresce a cada dia e nem toda a gratidão do mundo é suficiente para agradecer cada um!

Somos um grande time!

Agradecimentos

A Deus, pela presença constante em todos os momentos;

Aos meus pais e irmãos por serem sempre os mais incríveis, pela saudade sentida e, acima de tudo, pelo amor;

A todos os meus familiares que de alguma forma contribuíram para a realização dessa conquista;

Aos antigos e novos amigos, pelo companheirismo e torcida;

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre por possibilitarem a minha formação e a realização desse trabalho;

As minhas orientadoras, professoras Dr^a. Sandra Pinho Silveiro e Dr^a. Letícia de Almeida Brondani, pelas orientações, pelos esforços de transmitirem seus conhecimentos e compreensão durante os momentos de dificuldade. Minha eterna gratidão!

Ao grupo de pesquisa Diabetes Melito e Complicações Crônicas – DMCC, por toda atenção e amizade;

A CAPES, CNPq, FAPERGS, FIPE, PRONEX pelo auxílio financeiro para o desenvolvimento desse projeto;

A todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização desse trabalho.

O formato da dissertação segue o modelo recomendado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, sendo apresentada na forma de um artigo de introdução sobre o tema, seguido de um artigo contendo os resultados originais.

Sumário

RESUMO DA DISSERTAÇÃO	7
ABSTRACT OF MASTER.....	9
ARTIGO DE REVISÃO	11
RESUMO	13
INTRODUÇÃO	17
DEFINIÇÃO DA DOENÇA RENAL DO DIABETES.....	19
BIOMARCADORES DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR (TFG).....	21
EQUAÇÕES DE ESTIMATIVA DA TFG.....	22
FATORES QUE INFLUENCIAM A ESTIMATIVA DA TFG NO DM.....	26
COMENTÁRIOS FINAIS	34
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
ARTIGO ORIGINAL.....	40
RESUMO	42
ABSTRACT	44
INTRODUÇÃO	45
PARTICIPANTES E MÉTODOS	46
RESULTADOS	48
DISCUSSÃO	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
MATERIAL SUPLEMENTAR.....	65
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	67

RESUMO DA DISSERTAÇÃO

As diretrizes internacionais recomendam a estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) para detecção da doença renal do diabetes (DRD) usando equações que empregam creatinina, cistatina C ou ambas em combinação, em adição à medida da excreção urinária de albumina. A equação Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) tem sido a mais investigada atualmente. No entanto, tem sido observado que essa equação tende a subestimar a TFG no diabetes melito (DM). Recentemente, a equação Full Age Spectrum (FAS) foi desenvolvida com o objetivo de ampliar o espectro de aplicação da equação para todas as faixas etárias e poderia vir a ser uma alternativa mais precisa para o DM. O objetivo desse trabalho foi avaliar a acurácia das equações FAS utilizando os marcadores creatinina e cistatina C séricos em uma população adulta saudável e em pacientes com DM tipo 2 (DM2). Foi empregado delineamento de estudo transversal e foram incluídos como grupo controle adultos com idade superior a 18 anos e que não apresentassem qualquer doença sistêmica ativa, nem uso de medicamentos, exceto anticoncepcionais orais e hormônio da tireoide. O grupo de pacientes com DM2 foi recrutado a partir do ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), tendo como critério de inclusão uma $>60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, medida por $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (TFGm), considerada como o método de referência para comparação com as demais. A creatinina sérica foi medida com método Jaffe compensado rastreável, a cistatina C com imunoturbidimetria. A TFG foi estimada com as equações FAS. A análise estatística utilizou concordância de Bland-Altman e cálculo da acurácia, viés e precisão. Foram incluídos 86 adultos saudáveis, idade de 38 ± 15 anos, 65% mulheres, IMC $25 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ e 131 pacientes com DM2, idade de 61 ± 10 anos, 57% mulheres e IMC $30 \pm 5 \text{ kg/m}^2$. As médias de TFGm, FAScrea e FAScisC (mL/min/1,73 m^2) foram, respectivamente, nos saudáveis e DM2: 113 ± 20 , 102 ± 17 e 95 ± 18 ($p < 0,001$ para todas as comparações) e 99 ± 28 , 80 ± 23 e 68 ± 18 ($p < 0,001$ para todas as comparações). Dessa forma, ambas as equações FAS subestimaram a TFG, tanto nos pacientes com DM como nos saudáveis. Adicionalmente, a acurácia P15 da FAScrea foi de 51% em saudáveis e 35% no DM2; a acurácia da FAScisC foi de 43% nos saudáveis e 12% no DM2, valores marcadamente baixos. Em conclusão, foi demonstrado que a equação FAS creatinina subestima a TFGm e

a equação com cistatina C subestima de forma mais acentuada, tanto no DM como em saudáveis. A subestimativa das equações foi sempre mais pronunciada nos indivíduos com DM. Ainda são necessários ajustes para essas equações novas para detecção e classificação da doença renal na população em geral e especialmente no cenário do DM.

ABSTRACT OF MASTER

International guidelines recommend estimation of glomerular filtration rate (GFR) using equations that use creatinine, cystatin C or both in combination to detect diabetes kidney disease (DKD) in addition to urinary albumin excretion measurement. The Chronic Kidney Disease Epidemiology equation (CKD-EPI) has been the most investigated. However, it has been observed that this equation tends to underestimate GFR in some situations such as diabetes mellitus (DM). Recently, the Full Age Spectrum (FAS) equation has been developed to broaden the spectrum of the equation for all age groups and may prove to be a more accurate alternative to DM. The aim of this study was to evaluate the accuracy of FAS equations using serum creatinine and cystatin C in a healthy population and in patients with type 2 DM (T2DM). A cross-sectional study design was used, and adults over 18 years of age were included as control group, no active systemic disease or use of medications except for oral contraceptives and thyroid hormone. The group of patients with T2DM was included from the Endocrinology outpatient clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), characterized by GFR >60 mL/min/1.73 m², measured with ⁵¹Cr-EDTA (GFR_m), considered as the reference method for comparison with the equations. Serum creatinine was measured using a traceable compensated Jaffe method, cystatin C with immunoturbidimetry. GFR was estimated with the FAS equations. Statistical analysis used Bland-Altman agreement and accuracy, bias and precision calculation. We included 86 healthy adults, aged 38 ± 15 years, 65% women, BMI 25 ± 3 kg/m² and 131 DM2 patients, aged 61 ± 10 , 57% women and BMI 30 ± 5 kg/m². The mean GFR, FAS_{crea} and FAS_{cysC} (mL/min/1.73 m²) were, respectively, in healthy and T2DM: 113 ± 20 , 102 ± 17 and 95 ± 18 ($p < 0.001$ for all comparisons) and 99 ± 28 , 80 ± 23 and 68 ± 18 ($p < 0.001$ for all comparisons). Therefore, both in diabetes and healthy subjects, FAS equations markedly underestimate GFR. In addition, FAS_{crea} P15 accuracy in relation to the measured GFR, was 51% in healthy and 35% in T2DM. The accuracy of FAS_{cysC} was 43% in healthy and 12% in T2DM. In conclusion, it has been shown that creatinine FAS equation underestimated mGFR, and the cystatin C equation underestimated even more, both in healthy and diabetes patients. The underestimation of the FAS equations was always more pronounced in individuals with DM. Adjustments are still needed

for these new equations for detection and classification of kidney disease in general population and especially in DM setting.

ARTIGO DE REVISÃO

Desempenho das Equações de Estimativa da Taxa de Filtração Glomerular no Diabetes Melito

Luíza Carolina Fagundes Silva

Letícia de Almeida Brondani

Sandra Pinho Silveiro

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade
Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Endereço para correspondência:

Sandra Pinho Silveiro

Serviço de Endocrinologia, HCPA

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Prédio 12, 4º andar

Porto Alegre, RS

ssilveiro@hcpa.edu.br

RESUMO

A doença renal do diabetes (DRD) é silenciosa nos seus estágios iniciais, constituindo uma das maiores causas de morbi-mortalidade mundialmente. Trata-se de um desafio para o desenvolvimento de estratégias de tratamento e prevenção. O diagnóstico da DRD deve ser baseado na avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG) e na medida da albumina em amostra de urina. A avaliação da TFG de forma precisa é realizada por meio da depuração de substâncias exógenas, considerados métodos de referência; porém como esses são onerosos e laboriosos, deve se proceder à estimativa da TFG a partir das mensurações da creatinina sérica. Devido aos inúmeros interferentes que afetam os níveis de creatinina, como variações da massa muscular advindas de idade e gênero, a função renal deve ser avaliada com o uso de equações que estimam a TFG com base na creatinina, mas com ajustes para esses fatores. Adicionalmente, tem crescido o uso da cistatina C, outro biomarcador endógeno, que não sofre as interferências da massa muscular, em contraste com a creatinina sérica. Entre as equações tradicionais, encontram-se a Chronic Kidney Disease Epidemiology CKD-EPI de 2009, que usa creatinina isolada, em combinação com cistatina C ou cistatina C isolada. No entanto, tem sido demonstrado que essas equações tendem a subestimar a TFG real no DM e têm sido investigadas novas equações. Em indivíduos idosos, como é frequente o caso no DM2, tem sido sugerido que as equações não parecem ter desempenho adequado. Dessa forma, equações específicas para idosos têm sido sugeridas, como a Berlin Initiative Study (BIS) em 2012, e também para uso exclusivo em crianças, como a Schwartz atualizada em 2009. Já com o objetivo de avaliar a TFG nas diferentes faixas etárias, foi desenvolvida a nova equação Full Age Spectrum (FAS) em 2016, usando as mesmas combinações de biomarcadores. A presença de obesidade, outro comemorativo frequente no DM2, também parece ser um fator que prejudica o desempenho das equações, sendo inclusive questionada por alguns autores a correção da TFG para superfície corporal nesses casos. Com o intuito de aprimorar o desempenho das estimativas da TFG, novos marcadores de dano renal alternativos têm sido explorados. Recentemente, foi reativado o uso de β -2-microglobulina (B2M), um marcador que já tem décadas, e a β -trace-protein (BTP) em novas equações, no sentido de obter

diagnóstico mais acurado da doença renal. Até o momento ainda não foi identificada uma equação que acrescente melhor precisão, sendo a CKD-EPI a mais estudada e validada. No entanto, como mencionado, a CKD-EPI tende a erroneamente reduzir os valores reais de TFG, especialmente nas faixas de normalidade ou elevação da TFG, fenômeno que acomete cerca de 25% dos pacientes DM. Dessa forma, o objetivo do presente artigo foi de revisar a literatura atual sobre o desempenho das diferentes equações da TFG, com ênfase na influência da presença do DM e avaliando o efeito da simultânea ocorrência de extremos de idade e de peso corporal sobre as acurácias das equações.

ABSTRACT

Diabetic kidney disease (DRD) is silent in its early stages, constituting one of the major causes of morbidity and mortality worldwide. This is a challenge for the development of treatment and prevention strategies. The diagnosis of DRD should be based on the assessment of glomerular filtration rate (GFR) and the measurement of albumin in a urine sample. The precise assessment of GFR is performed through the clearance of exogenous substances, considered reference methods; however, as these are expensive and laborious, GFR should be estimated from serum creatinine measurements. Due to the numerous interferers that affect creatinine levels, such as muscle mass variations due to age and gender, renal function should be evaluated using equations that estimate GFR with adjustments for these factors. Additionally, the use of cystatin C, another endogenous biomarker, which does not suffer from muscle mass interference, in contrast to serum creatinine, has been increasing. Traditional equations include the 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology CKD-EPI, which uses creatinine alone, in combination with cystatin C or cystatin C alone. However, it has been shown that these equations tend to underestimate real GFR in DM and new equations have been investigated. In elderly individuals, as it is often the case in T2DM, it has been suggested that the equations do not appear to perform properly. Thus, specific equations for the elderly have been suggested, such as the Berlin Initiative Study (BIS) in 2012, and also for use exclusively in children, such as the Schwartz updated in 2009. Already with the aim of evaluating GFR in different age groups, the new Full Age Spectrum (FAS) equation was developed in 2016 using the same biomarker combinations. The presence of obesity, another frequent commemorative event in T2DM, also seems to be a factor that impairs the performance of the equations, and some authors have even questioned the correction of GFR for body surface in these cases. In order to improve the performance of GFR estimates, new markers of alternative renal damage have been explored. Recently, the use of β -2-microglobulin (B2M), a marker that has been in use for decades, has been reactivated, and β -trace-protein (BTP) in new equations to obtain a more accurate diagnosis of kidney disease. So far no equation has been identified that adds better accuracy, being the CKD-EPI the most studied and validated. However, as mentioned, CKD-EPI tends to

erroneously reduce actual GFR values, especially in the normal or elevated GFR range, a phenomenon that affects about 25% of DM patients. Thus, the aim of the present article was to review the current literature on the performance of the different GFR equations, emphasizing the influence of the presence of DM and evaluating the effect of the simultaneous occurrence of age and body weight extremes on the accuracy of equations.

INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é globalmente uma causa importante de aumento de morbi-mortalidade. Segundo a United States Renal Data System (USRDS), a prevalência é de 8 a 13% mundialmente, constituindo um sério problema de saúde pública, sendo gastos anualmente vários bilhões de dólares pelos sistemas de saúde para o seu tratamento (1). No Brasil, estima-se que 1,5% da população tenha DRC proveniente de causas variadas (2).

O diabetes melito (DM) é umas das principais causas de DRC, e a prevalência do DM atingiu dimensões alarmantes no mundo todo. A doença já afeta 8% da população mundial, sendo 425 milhões de adultos (20 – 79 anos) vivendo com o DM. As estimativas são de que, no ano de 2045, serão 629 milhões de pessoas portadoras e sua crescente incidência em todo o mundo tem levado a um aumento proporcional de doença renal do diabetes (DRD) (3). A prevalência da DRD aumentou de forma constante de 1988 a 2008, e o relatório do USRDS de 2011 indicou um aumento de aproximadamente 30% na incidência de doença renal em estágio final em pessoas com diabetes nos Estados Unidos entre 1992 e 2008 (4–6). Estudos mostram que 25 a 40% dos pacientes com DM tipo 1 e que 5-40% dos pacientes com DM tipo 2 (DM2) vem a desenvolver DRD (7,8). De forma preocupante, diversos estudos vêm demonstrando um elevado risco de morte entre a população com DM2 quando associado à DRD, de modo que predominantemente aqueles com doença renal explicam o aumento da mortalidade observada no DM (9–12).

A DRD é caracterizada por uma perda progressiva, constante e irreversível da filtração renal até o estágio onde os rins não são mais capazes de filtrar os metabólitos séricos. Geralmente a progressão é de forma silenciosa, os sintomas são manifestados quando a doença está avançada, quase em estágio de doença renal terminal (DRT). Nesse estágio, a terapia renal substitutiva (TRS) – diálise e transplante renal – são as formas estabelecidas de tratamento (13). Dessa forma, a detecção precoce e o tratamento adequado em estágios iniciais poderão prevenir os desfechos deletérios e a subsequente morbidade relacionados à DRD (14).

O desenvolvimento da DRD está associado à exposição à hiperglicemia e à hiperfiltração glomerular, causando várias alterações estruturais nos rins. Uma série de fatores hemodinâmicos e metabólicos têm sido envolvidos, onde diferentes vias de sinalização são ativadas, levando ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, ocorrendo inflamação e fibrose no tecido renal. A hiperglicemia desencadeia alterações hemodinâmicas imediatas, como a hiperfiltração glomerular e reabsorção tubular de glicose e sódio: dois mecanismos que impulsionam um aumento compensatório no néfron. Perda de podócitos, dano vascular e isquemia renal crônica promovem atrofia renal (**Figura 1**)(15).

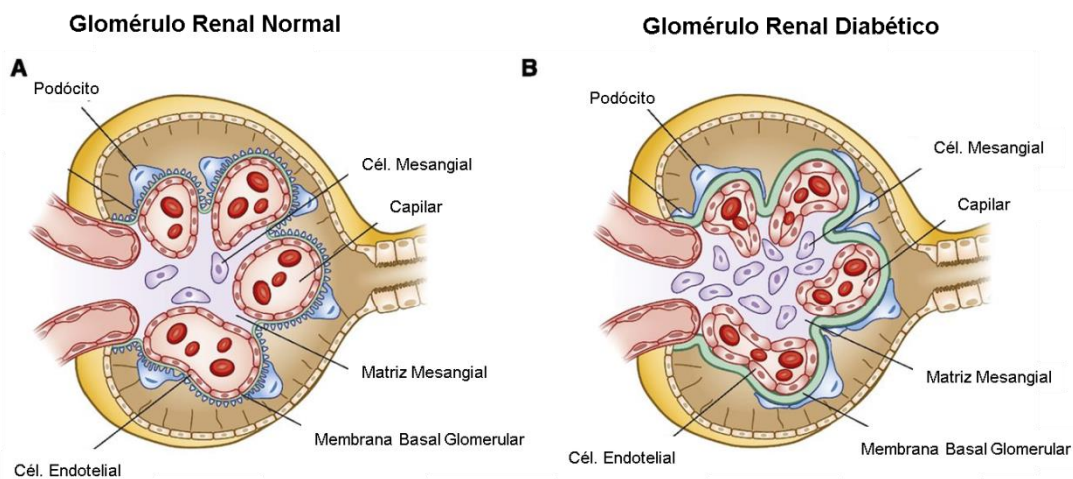


Figura 1: Morfologia renal normal e mudanças estruturais na doença renal do diabetes, com alterações estruturais, incluindo espessamento da membrana basal glomerular, perda de podócitos com desnudamento da membrana basal glomerular e expansão da matriz mesangial. Adaptado da ref 15.

O diagnóstico da DRD deve ser baseado na determinação da taxa de filtração glomerular (TFG) e na medida da albumina em amostra de urina. A avaliação da TFG de forma precisa é possível por meio da determinação da depuração de substâncias exógenas, considerados métodos de referência, porém como esses são onerosos e laboriosos, deve se proceder à estimativa da TFG a

partir das mensurações da creatinina sérica e/ou cistatina C séricas e inclusão das mesmas em equações de estimativa.

DEFINIÇÃO DA DOENÇA RENAL DO DIABETES

A doença renal crônica é definida pelas diretrizes da Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) como a presença de anormalidades estruturais ou funcionais dos rins por 3 meses ou mais (albuminúria, achados na biópsia renal ou anormalidades na imagem) ou uma taxa de filtração glomerular estimada $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (5).

A DRD é caracterizada pelo declínio da TFG (**Quadro 1**) e marcadores do dano renal como albuminúria. A classificação da DRD deve ser baseada na causa da alteração renal, na categoria da TFG e na categoria da albuminúria (13). As normativas da Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) e da Associação Americana de Diabetes (ADA) recomendam que seja utilizada a equação Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) para o cálculo da TFG, utilizando a creatinina e cistatina C séricas como um dos fatores dentro das equações.

Quadro 1: Classificação da doença renal crônica segundo a taxa de filtração glomerular (TFG).

Categoria de TFG	TFG (mL/min/1,73 m²)	Termos
G1	≥ 90	Normal ou aumentada
G2	60 – 89	Levemente diminuída
G3a	45 – 59	Moderadamente diminuída
G3b	30 – 44	Moderada a severamente diminuída
G4	15 – 29	Severamente diminuída
G5	< 15	Falência renal

Adaptado de www.kdigo.org Abreviaturas: TFG, taxa de filtração glomerular.

Na DRD, a TFG diminui com o tempo como resultado da diminuição no número total de néfrons e redução na TFG por néfron (16).

De acordo com as recomendações vigentes da National Kidney Foundation (NKF), além da avaliação da estimativa da TFG com equações, deve ser realizada a medida da excreção urinária de albumina em amostra para estabelecer o estágio de DRD (**Quadro 2**) (5,7).

Quadro 2: Valores de albumina utilizados para o diagnóstico e classificação da DRD.

Estágio	Urina de 24 horas	Amostra de urina	
		Concentração de albumina	Índice albumina/creatinina
A1	< 30 mg/24 h	<14 mg/L	<30 mg/g
A2	30 a 299 mg/24 h	14 a 173 mg/L	30 a 299 mg/g
A3	≥ 300 mg/24 h	≥174 mg/L	≥300 mg/g

Adaptado de (17,18).

Em relação à maneira mais exata para medir a TFG, a determinação da depuração de substâncias exógenas, consideradas padrão-ouro, como a inulina, que é um polímero da frutose, é o método de referência para esse tipo de teste. Podem ser usados o ⁵¹Cr-EDTA, marcador radioativo que possui alta correlação com a inulina, ou ioexol, um contraste radiológico não radioativo que também apresenta alta correlação com a inulina (19). Porém são métodos extremamente laboriosos, demorados e caros. Dessa forma, na prática clínica, a TFG é estimada por meio da mensuração de níveis de substâncias endógenas, tais como a creatinina, cistatina C, beta2 microglobulina (B2M) e a beta-trace proteína (BTP), descritas posteriormente.

BIOMARCADORES DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR (TFG)

A creatinina, cistatina C, B2M e a BTP são biomarcadores da TFG, entretanto, são afetadas por diversos interferentes, descritos abaixo.

A creatinina é um resíduo produzido pela quebra de uma proteína chamada creatina fosfato. Ela é amplamente filtrada pelos rins saudáveis, entretanto quando há dano renal, fica elevada no sangue. Além de ser eliminada pelos rins, também é excretada pelo fígado e pelo intestino, podendo ter seus níveis alterados pela dieta e pela produção de células musculares. Assim, homens tipicamente tem uma tendência a ter os níveis de creatinina mais elevados do que em mulheres. A idade também interfere nos níveis de creatinina face à redução de massa muscular que ocorre com o envelhecimento (20). Além disso, em termos analíticos, cromógenos não creatinina também são detectados quando o método clássico do picrato alcalino é utilizado (Jaffe), onde elevações da glicose e cetonas podem superestimar os níveis séricos de creatinina (21).

A cistatina C é um aminoácido de baixo peso molecular sendo produzido por todas as células nucleadas do organismo. Sua produção é constante, sendo filtrada livremente pelo glomérulo, não reabsorvida, metabolizada, e não secretada pelos rins. Sua concentração sanguínea é inversamente proporcional à TFG. A cistatina C foi sugerida como marcador da TFG em 1979 e em 1994 iniciou-se o uso disseminado do analito como marcador da TFG. Em contraste com a creatinina, ela não é afetada por fatores pré-analíticos como sexo, idade, dieta e massa muscular, bem como espelha mais rapidamente o declínio da função renal (22).

A B2M é produzida por todas as células nucleadas estando covalentemente ligada aos antígenos de MHC classe I. Embora não seja alterada de acordo com idade, sexo e etnia, alguns estudos mostram que a B2M pode estar aumentadas em idosos, em malignidades de órgãos sólidos, distúrbios linfoproliferativos, como mieloma, leucemia linfoblástica crônica, e muitas doenças autoimunes. A principal via de remoção da B2M é por filtração glomerular e mais de 99,9% da B2M filtrada é reabsorvida e catabolizada no túbulo contorcido proximal, resultando em uma concentração urinária mínima (geralmente menor

que 360 µg/L). Dessa forma, estudos mostram que a B2M aumentada no sangue está associada à diminuição da sua remoção pelo sistema renal, podendo ser um marcador do declínio da TFG (23).

A BTP também é conhecida por prostaglandina D2 sintetase (L-PGDS), é uma proteína da família das lipocalinas que tem como função transportar moléculas lipofílicas. Foi descoberta inicialmente através do fluido espinhal, porém, mais tarde, foi observado que ela também tinha participação importante em avaliar o decaimento da função renal. Assim como a cistatina C e a B2M, a BTP é considerada um marcador de dano glomerular precoce (24). Ela vem sendo estudada e aplicada em várias equações para estimativa de TFG, como alternativa ou como somatória à creatinina e à cistatina C, entretanto ainda parece ser inferior à creatinina (25).

Todos os marcadores biológicos acima citados podem ser utilizados para estimar a TFG, entretanto para aumentar sua acurácia são utilizadas equações ponderadas que serão detalhadas a seguir.

EQUAÇÕES DE ESTIMATIVA DA TFG

Para contornar algumas das limitações encontradas na determinação da função renal por meio dos biomarcadores séricos, diferentes fórmulas destinadas a estimar a TFG têm sido estudadas. Essas fórmulas usam variáveis demográficas e clínicas conhecidas como substitutos para os fatores fisiológicos que afetam o nível de creatinina sérica, especialmente a massa muscular.

Uma das primeiras equações desenvolvidas para estimar a TFG foi a Cockcroft-Gaut (CG), em 1973. Essa equação foi desenvolvida em 249 homens caucasianos hospitalizados e com função renal normal, baseando-se na depuração de creatinina endógena (DCE). Não há ajuste para a área de superfície corporal e uma correção para mulheres foi instituída. Ela apresenta tendência a superestimar a TFG, sendo sua principal desvantagem. Além disso, a equação CG foi desenvolvida antes da padronização dos ensaios de creatinina e não foi revisada para uso com esses ensaios (26). A equação consiste:

$$CG \rightarrow TFG \text{ (mL/Min)} = (140 - \text{idade}) \times \text{peso} / (72 \times Cr) \times 0,85 \text{ (se mulher)}$$

A equação Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) foi desenvolvida em 1999, usando dados de 1629 pacientes que possuíam TFG de aproximadamente 5 a 90 mL/min/1,73 m² e não incluiu indivíduos saudáveis. Ela leva em consideração ajustes para idade, gênero e etnia. Entretanto, esta equação foi desenvolvida para população com dano renal, não sendo exata para pessoas saudáveis, subestimando a TFG na população em geral (27,28). Equação apresentada abaixo:

$$MDRD \rightarrow TFG \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (Cr)^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203} \times 1,212 \text{ (negro)} \times 0,742 \text{ (mulher)}$$

Em 2009, após esforço conjunto de várias coortes e pesquisadores, surgiu a Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (29). Foi desenvolvida e validada tanto para a população saudável como para a doente, com mais de 12.150 pessoas incluídas no estudo. Assim como a MDRD, esta equação apresenta ajuste para idade, gênero e etnia. As equações desenvolvidas utilizam tanto a creatinina, quanto a cistatina C isoladas ou em combinação, uma vez que foi observado que juntando os dois analitos melhoraria a acurácia. Entretanto, é válida apenas para adultos e não apresenta bom desempenho para idosos e nos extremos de peso, além de subestimar marcadamente a TFG de pacientes com DM (30–32).

Abaixo a equação:

$$CKD-EPI \rightarrow TFG \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(Cr/k, 1)^\alpha \times \max(Cr/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} \times 1,018 \text{ (mulher)} \times 1,159 \text{ (negro)}$$

Na busca para desenvolver uma equação que tivesse um bom desempenho em todas as faixas etárias, em 2016, foi publicada e validada a nova equação Full Age Spectrum (FAS) em uma coorte de 6135 adultos (33). Primeiramente essa equação foi baseada na creatinina sérica. Em 2017, foi ampliada com o uso de cistatina C e mais recentemente, em 2018, a equação foi validada combinando os dois analitos e adicionando a BTP (25). A equação FAS leva em consideração idade e gênero, onde o ajuste Q é diferente para homens e

mulheres, assim como crianças e adolescentes possuem ajuste para cada faixa etária.

$$FAScr = \frac{107,3}{SCr/Qcreat} \times [0,988^{(idade - 40)}], \text{ quando idade } > 40 \text{ anos}$$

Em 2016, Inker e colaboradores (34) desenvolveram a CKD-EPI B2M, uma vez que vários estudos têm demonstrado boa correlação da TFG usando a B2M em relação à creatinina e à cistatina C. O desenvolvimento dessa nova equação foi baseado numa coorte de 2380 pessoas, composta de caucasianos e afro-americanos. As variáveis idade, sexo e etnia foram experimentadas no modelo da equação, porém não houve melhora substancial do seu desempenho, tanto na coorte como nos subgrupos, e por isso essas variáveis não foram incluídas na equação, sendo assim uma vantagem sobre as equações que empregam essas variáveis.

$$CKD-EPI B2M \rightarrow TFG = 133 \times B2M^{-0,852}$$

No desenvolvimento da equação empregando a B2M, Inker e colaboradores (34) também exploraram o biomarcador BTP. Apesar das equações terem sido desenvolvidas em paralelo, as variáveis utilizadas foram um pouco diferentes. A equação BTP leva em consideração a idade e o gênero, como mostrado abaixo:

$$CKD-EPI BTP = 55 \times BTP^{-0,695} \times 0,998^{idade} \times 0,899 \text{ se feminino}$$

Sendo assim, os detalhes das equações estão apresentados no Quadro 3:

Quadro 3. Equações empregadas para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG) usando creatinina, cistatina C, B2M e BTP.

<u>Equações baseadas na creatinina</u>	
Cockcroft-Gault	
	TFG (mL/min) = (140 – idade) x peso/(72 x creatinina) x 0,85(mulher)
MDRD re-expressa (creatinina calibrada)	
	TFG (mL/min/1,73 m ²) = 175 x (Cr) ^{-1,154} x (idade) ^{-0,203} x 1,212(negro) x 0,742(mulher)
CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)	
	TFG (mL/min/1,73 m ²) = 141 x min(Cr/k, 1) ^α x max(Cr/k, 1) ^{-1,209} x 0,993 ^{idade} x 1,018 (mulher) x 1,159 (negro)
Full Age Spectrum (FAS)	
	$FAS_{Cr} = \frac{107,3}{SCr/Q_{creat}} \times [0,988^{(idade - 40)} \text{ quando idade } >40 \text{ anos}]$
<u>Equações baseadas na cistatina C</u>	
CKD-EPI	
	TFG (mL/min/1,73m ²) = 133 x (CistC/0,8) ^{-0,499} x 0,996 ^{idade} x 0,932
FAS	
	$FAS_{CisC} = \frac{107,3}{\frac{SCisC}{QCisC}} \times [0,988^{(idade - 40)} \text{ quando idade } >40 \text{ anos}]$
<u>Equações baseadas B2M e BTP</u>	
CKD-EPI B2M	
	TFG = 133 x B2M ^{-0,852}
CKD-EPI BTP	
	TFG = 55 x BTP ^{-0,695} x 0,998 ^{idade} x 0,899 se feminino

FATORES QUE INFLUENCIAM A ESTIMATIVA DA TFG NO DM

A presença do DM afeta o desempenho das equações de estimativa da TFG em função de vários fatores. Um primeiro aspecto é a interferência direta na dosagem dos analitos: a glicose e cetona elevados tendem a simular aumento dos níveis séricos de creatinina por “cruzar” nos ensaios, na forma de cromógenos, especialmente no método de Jaffe (21). O método enzimático, embora relativamente mais caro, não tem essa limitação, sendo fortemente sugerido seu uso quando disponível (35). Já a cistatina C sérica aparentemente é mais elevada no DM, independente da função renal, possivelmente por espelhar os efeitos da inflamação crônica subclínica do DM (32).

Adicionalmente, um fator de erro importante é de que no DM ocorre o fenômeno da hiperfiltração glomerular em cerca de 25% dos pacientes, o qual definitivamente não é identificado com as diferentes equações. O resultado final é de que no DM, nem as equações baseadas na creatinina (30,36,37), nem as equações que combinam cistatina C conseguem espelhar de forma adequada a real TFG nesse grupo de indivíduos (31,32).

Outras variáveis expressivas são as influências da idade avançada e da obesidade, presentes de forma consistente nos casos de DM2, e que afetam independentemente o desempenho propriamente dito das fórmulas.

Extremos de idade

Segundo as diretrizes da KDIGO, a TFG deve ser preferencialmente estimada com uma equação baseada na creatinina, usando em crianças a equação Chronic Kidney Disease in Children (CKiDScr) e, em adultos, a equação CKD-EPI.

Em 1976, Schwartz e colaboradores desenvolveram uma equação para calcular a TFG em crianças. Entretanto, essa fórmula tende a superestimar esses valores, uma vez que ela corrige para a superfície corporal de um adulto (mL/min/1,73 m²), sendo então a TFG absoluta muito maior em adultos do que em crianças (38). Em 2009, a equação Schwartz foi reavaliada com o intuito de melhorar a desempenho da acurácia da TFG em crianças e adolescentes, onde se leva em consideração a creatinina sérica e a altura, na chamada CKiDScr (13,39). Equação apresentada abaixo:

$$\text{Schwartz eTFG} = 0,413 * [\text{Altura}(\text{centímetros}) / \text{Creatinina sérica}(\text{mg/dL})]$$

O uso da altura na fórmula seria como uma extrapolação dos valores da creatinina, uma vez que ela é, em sua grande maioria, dependente da massa muscular e sendo assim alterada durante o período de crescimento da criança/adolescente (39). Entretanto, o fato da equação utilizar a estatura é uma desvantagem uma vez que os laboratórios não possuem disponível esse dado, impossibilitando o registro de TFG. Além disso, tem sido demonstrado que a partir de 18 anos de idade, a equação CKiDScr subestima a TFG enquanto a CKD-EPI superestima nessa transição. Em contraste, a equação FAS tem suscitado interesse, já que não apresenta esse “salto” na transição da fase de criança para adulto (40).

O desenvolvimento da equação FAS é bem-vindo no sentido de avaliar simultaneamente a TFG em crianças e adultos (41).

Está bem definido que a função renal decai com a idade, sendo que os valores de referência devem ser ajustados. A senescência é considerada um fator de risco para doença renal, entretanto o decaimento da função renal não significa sempre doença, e sim um processo natural do envelhecimento. Nesse sentido, o ponto é definir valores de TFG diferentes para essa população, uma vez que a TFG decai cerca de 10 mL/min/década após os 50 anos (42). Alguns autores defendem que o ponto de corte para TFG em idosos seja de $<45 \text{ mL/min/1,73m}^2$, no lugar do tradicional $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ desde que não haja albuminúria ou proteinúria (43).

Devido ao risco de desenvolver doença renal com o avanço da idade, associada ou não à presença crescente de diabetes e/ou hipertensão arterial, é fundamental a análise da TFG estimada nessa faixa etária. No entanto, as equações criadas para estimar a TFG foram desenvolvidas de uma forma geral em indivíduos adultos, sendo os idosos sub-representados.

De fato, quando do desenvolvimento da equação CKD-EPI, apenas 3% dos 5504 indivíduos incluídos tinham idade superior a 70 anos (29). Dessa forma, a confiabilidade da CKD-EPI em adultos idosos tem sido questionada e equações específicas para idosos têm sido buscadas. Em 2012, o grupo Berlin Initiative Study (BIS) desenvolveu equações baseadas na creatinina e/ou cistatina C em uma população alemã de 610 participantes com mais de 70 anos (44). Nesse estudo, foi demonstrado que a equação CKD-EPI tenderia a subestimar a TFG, classificando erroneamente o indivíduo como doente renal (TFG <60) em uma proporção maior de vezes em relação à BIS (45).

Já outros estudos consideram o desempenho da CKD-EPI adequado, independente da faixa etária. Um estudo holandês que avaliou 270 potenciais doadores renais, tomando como referência a TFG medida com iotalamato, demonstrou que a acurácia da equação CKD-EPI creatinina era semelhante entre jovens e idosos, 82,6% e 81,8% respectivamente (46).

Fan e colaboradores realizaram a medida da TFG com ioexol, em uma população de 805 islandeses com idade média de 80 anos e compararam as equações CKD-EPI, Japanese, BIS e CAPA, utilizando creatinina e cistatina C, ou ambas em combinação. Todas as equações foram consideradas equiparáveis à

CKD-EPI e entre essas, a CKD-EPI combinada teve desempenho superior, enquanto a CKD-EPI creatinina tendia a superestimar e a CKD-EPI cistatina a subestimar a TFG. Em todas, de forma independente do biomarcador utilizado, foi encontrada acurácia P30 acima de 90%, sendo consideradas ótimas de acordo com as recomendações das diretrizes (47).

Selistre et al realizaram a comparação de várias equações numa população de 2247 idosos acima de 65 anos (48). Semelhante ao estudo prévio, o desempenho da equação CKD-EPI não foi significativamente diferente dentre as outras equações comparadas, sendo encontrada a acurácia P30 de cerca de 80% de forma geral. Contudo, como veremos adiante, o P30 tem sido considerado uma medida relativamente permissiva, pois indica que seria aceitável uma diferença de até 30% entre a TFG medida e a estimada. Muitos autores consideram que na realidade o P15 seria um indicador mais útil clinicamente. Em recente publicação de Gaillard et al, avaliando as equações MDRD, CKD-EPI, Lund-Malmo e FAS, utilizando creatinina em todas, o mesmo resultado de acurácia P30 foi encontrado de acordo com os autores supracitados, acima de 90%. Entretanto, um achado preocupante é de que quando o P10 também foi avaliado, o valor P10 para CKD-EPI era de 50,7%, para FAS de 47,8%, da MDRD, foi de 41,4% e da Lund-Malmo de 41,7% (49). Sendo assim, a julgar pelo P10, todas as equações apresentam um péssimo desempenho, havendo uma distância encontrada de até 10% entre TFG medida e estimada em menos da metade dos casos (P10). Portanto, o uso do P30 não deveria ser utilizado porque ele é pouco exigente e expõe equivocadamente um resultado não condizente com a TFG medida. Em conclusão, as equações mais estudadas têm desempenho semelhante entre elas em idosos, porém ainda estão aquém para avaliar a TFG nesse grupo.

Um dos fatores que pode tornar a estimativa da TFG em idosos imprecisa é o uso da creatinina nas equações, resultando num diagnóstico inexato devido à possível sarcopenia relacionada à idade e menor ingestão proteica desses indivíduos (50). Ao contrário da creatinina, a cistatina c não parece sofrer interferências da massa muscular nem da dieta, podendo vir a ser um marcador mais fidedigno para a população idosa. É produzida amplamente pelas células nucleadas. Devido ao seu alto custo, não está ainda disponível para grande parte

da assistência (22). Além disso, nos estudos já descritos, a cistatina C não melhorou o desempenho na avaliação da TFG em idosos. Na presença do DM, uma recente revisão sistemática de Cheuiche et al, avaliando o desempenho de várias equações criadas com o uso de cistatina C, encontrou que o P10 gira, em média, em torno de 30%, ou seja, as equações com cistatina C acertam a TFG medida em apenas 30% dos casos. Sendo assim, as acurácias, tanto da creatinina quanto da cistatina, não apresentam boa performance (32).

Abaixo representada as equações BIS, aplicáveis para indivíduos acima de 70 anos.

BIS1: $3736 \times \text{creatinina} - 0,87 \times \text{age} - 0,95 \times 0,82$ (se feminino)

BIS2: $767 \times \text{cistatina C} - 0,61 \times \text{creatinina} - 0,40 \times \text{idade} - 0,57 \times 0,87$ (se feminino)

Quadro 4: Equações de taxa de filtração glomerular (TFG) para extremos de idade.

Idosos

Berlin Initiative Study (BIS)

BIS1: $3736 \times \text{creatinina} - 0,87 \times \text{idade} - 0,95 \times 0,82$ (se feminino)

BIS2: $767 \times \text{cistatina C} - 0,61 \times \text{creatinina} - 0,40 \times \text{idade} - 0,57 \times 0,87$ (se feminino)

Crianças

Schwartz = $0,413 \times [\text{Altura (centímetros)} / \text{Creatinina sérica (mg/dL)}]$

Em conclusão, embora tenha sido sugerido que a equação CKD-EPI tenderia a subestimar a TFG, classificando erroneamente o indivíduo como doente renal, a influência da idade avançada sobre os resultados da TFG estimada ainda não são completamente definidos.

Extremos de peso

A prevalência de sobrepeso e obesidade tem crescido mundialmente de forma alarmante nas últimas décadas. De acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) (51), o índice de massa corporal (IMC) pode ser calculado através da fórmula ($\text{Peso}/\text{Altura}^2$) e classificada em diferentes faixas:

Quadro 5: Classificações de Índice de Massa Corporal (IMC), segundo a OMS 2000

IMC (kg/m²)	Classificação
Até 18,4	Abaixo do peso
De 18,5 a 24,9	Peso normal
De 25,0 a 29,9	Sobrepeso
De 30,0 a 34,9	Obesidade grau 1
De 35,0 a 39,9	Obesidade grau 2
Acima de 40,0	Obesidade grau 3

Adaptado de OMS, 2000

O aumento no peso implica em elevação do risco para o surgimento de DM, hipertensão arterial e DRD. No DM2, a prevalência de obesidade é de mais de 70% (52). A elevação do IMC está associada à presença de albuminúria e declínio da TFG, com danos renais com progressão mais rápida, podendo levar à DRT (53). A obesidade é um fator independente para desenvolvimento da DRD, pessoas obesas apresentam 7 vezes mais chances de desenvolver doença renal (54). A adiposidade aumenta a leptina, a resistina e a adiponectina. Como consequência, haverá aumento da produção de insulina assim como o aumento da resistência à insulina, aumentando a inflamação e estresse oxidativo (55). O paciente obeso tem maior TFG porque ele está hiperfiltrando, em decorrência da

glomerulomegalia. A associação da hipertensão arterial presente nesses pacientes, juntamente com o depósito de lipídios nos rins, são mais dois fatores agravantes para que haja essa glomerulomegalia, com dano nos podócitos, esclerose dos glomérulos e finalmente dano renal (56).

Lemoine et al, avaliando a TFG em 209 indivíduos obesos, utilizou a equação CKD-EPI creatinina vs o método de referência, a TFG medida com inulina ou ioexol, e encontraram que a TFG estimada possui acurácia significativamente menor nos pacientes obesos em relação aos não obesos (70% vs. 90%) (57). Foi encontrada uma tendência para CKD-EPI superestimar a TFG, especialmente se IMC >40 kg/m². Por outro lado, avaliando 270 potenciais doadores renais holandeses, demonstrou-se que o P30 da CKD-EPI era de 87% nos indivíduos com maior peso, o que não representou diferença do grupo geral (46)

Uma hipótese para os achados discrepantes em pacientes com IMC elevado seria de que a creatinina seria um marcador inadequado da TFG nesses casos em função das alterações da massa muscular, com tendência a subestimativa da TFG por equação com creatinina. Essa limitação traz a atenção para o uso da cistatina C. Fan et al. (58) compararam então a performance das equações CKD-EPI tanto com creatinina como com cistatina C, isoladas ou em combinação, em 1119 participantes da validação externa da equação CKD-EPI cistatina C, sendo obesos 13% desses indivíduos. Os autores demonstram que a equação combinada de creatinina e cistatina C apresentava menor diferença em relação à TFG medida nos indivíduos com IMC >30 kg/m². No entanto, a acurácia P20 da equação combinada era de 75% nos obesos, semelhante à CKD-EPI creatinina, de 69%, (em eutróficos o P20 era de 80%). Em contraste, a equação de cistatina C isolada desempenhou mal nos obesos. Alguns estudos sugerem que o IMC elevado que decorre de aumento da massa de gordura seria gerador de cistatina C, independente da função renal, sendo responsável pelo erro decorrente (59).

Em conclusão, embora alguns autores sugiram uma tendência para CKD-EPI superestimar a TFG, especialmente se IMC >40 kg/m², mais estudos ainda são necessários para elucidar a relação do elevado IMC com o desempenho das

equações de TFG, o que permanece uma questão fundamental devido ao elevado risco de doença renal nesses indivíduos.

COMENTÁRIOS FINAIS

A medida da TFG por técnicas de depuração de substâncias exógenas, embora seja o método mais acurado, não é possível na rotina diária devido aos custos elevados e difícil exequibilidade e, portanto, diversas equações de estimativa da TFG têm sido desenvolvidas. As equações mais estudadas empregam creatinina e/ou cistatina C séricas e mais recentemente os marcadores β 2microglobulina (B2M) e beta trace proteína (BTP). Diversas equações têm sido propostas: equações CKD-EPI (usando creatinina e/ou cistatina C e mais recentemente B2M e/ou BTP), equações Full Age Spectrum (FAS), com os mesmos biomarcadores e ainda equação BIS (Berlin Initiative Study) para idosos e equação Schwartz para crianças. Populações onde especialmente é reconhecido um desempenho insatisfatório das equações são pacientes com extremos de peso e de idade e, por motivos multifatoriais, pacientes com diabetes melito (DM), que acabam agregando todas essas variáveis. Em pacientes com DM todas as equações mencionadas tendem a subestimar marcadamente a TFG, mesmo quando avaliada cistatina C simultaneamente. Dessa forma, são necessários mais estudos para o desenvolvimento de melhorias na mensuração dos biomarcadores e também ajustes adicionais nas equações, no que diz respeito às influências de idade, gênero, etnia, presença do DM e obesidade. Para um futuro breve, não somente um ou dois biomarcadores serão usados nas equações de TFG, mas sim vários, até centenas, conforme têm sugerido os promissores estudos de metabolômica, de forma a melhorar a precisão da TFG para detecção mais acurada da DRD. No presente, sugerimos que sejam seguidas as recomendações das diretrizes, utilizando a equação CKD-EPI para estimar a TFG com o biomarcador creatinina. Em situações de dúvida, deve ser empregada a equação CKD-EPI com cistatina C. Como perspectiva futura de recomendação, é preciso validar a equação FAS em diferentes populações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Disease K, Public M, Problem H, Treated ERD. 2018 USRDS Annual Data Report: Executive Summary. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(3):A9–22.
2. Marinho AWGB, Penha A da P, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad Saúde Coletiva* [Internet]. 2017;25(3):379–88. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2017000300379&lng=pt&tlng=pt
3. International Diabetes Federation. Eighth edition 2017. *IDF Diabetes Atlas*, 8th edition. 2017. 1-150 p.
4. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal Trends in the Prevalence of Diabetic Kidney Disease in the United States. *JAMA* [Internet]. 2011 Jun 22 [cited 2019 Jul 31];305(24):2532. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21693741>
5. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis.* 2012 Nov;60(5):850–86.
6. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen S-C. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl.* 2015 Jun;5(1):2–7.
7. American Diabetes Association. *Diabetes Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2018.* *Diabetes Care.* 2018;
8. Papadopoulou-Marketou N, Kanaka-Gantenbein C, Marketos N, Chrousos GP, Papassotiropoulos I. Biomarkers of diabetic nephropathy: A 2017 update. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017 Jul;54(5):326–42.
9. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb;24(2):302–8.
10. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med.* 2011 Mar;364(9):829–41.
11. Astor BC, Hallan SI, Miller ER, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol.* 2008 May;167(10):1226–34.
12. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2010 Jun;375(9731):2073–81.
13. Willis K, Cheung M, Slifer S. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Evaluation & Management of CKD. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1).
14. Anders HJ, Huber TB, Isermann B, Schiffer M. CKD in diabetes: Diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet].

- 2018;14(6):361–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-018-0001-y>
15. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 Dec 7 [cited 2019 Jul 31];12(12):2032–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28522654>
 16. Levey P discussant: AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* [Internet]. 1990 Jul [cited 2019 Jul 31];38(1):167–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2200925>
 17. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The Receiver Operating Characteristics Curve in the Evaluation of a Random Urine Specimen as a Screening Test for Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* [Internet]. 1997 Apr 1 [cited 2019 Jul 31];20(4):516–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9096972>
 18. Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL, Gross JL, de Azevedo MJ. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2019 Jul 31];20(11):2402–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16105865>
 19. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: A systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(3):411–24.
 20. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a Confirmatory Test for Estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2019 Jul 31];20(11):2305–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19833901>
 21. Delanghe JR, Speeckaert MM. Creatinine determination according to Jaffe-what does it stand for? *NDT Plus* [Internet]. 2011 [cited 2019 Jul 31];4:83–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4421578/pdf/sfq211.pdf>
 22. Grubb A. Cystatin C is Indispensable for Evaluation of Kidney Disease. *Ejifcc* [Internet]. 2017;28(4):268–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29333146><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5746836>
 23. George JA, Gounden V. Novel glomerular filtration markers. In: *Advances in clinical chemistry* [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 31]. p. 91–119. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30612608>
 24. White CA, Ghazan-Shahi S, Adams MA. β -Trace Protein: A Marker of GFR and Other Biological Pathways. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2015 Jan [cited 2019 Jul 31];65(1):131–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25446025>
 25. Pottel H, Schaeffner E, Ebert N. Evaluating the diagnostic value of rescaled β -trace protein in combination with serum creatinine and serum cystatin C in older adults. *Clin Chim Acta*. 2018;480(January):206–13.
 26. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron* [Internet]. 1976 [cited 2019 Jul 31];16(1):31–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1244564>
 27. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*. 2007;53(4):766–72.

28. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y (Lucy), Hendriksen S, et al. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Aug 15 [cited 2019 Jul 31];145(4):247. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908915>
29. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–12.
30. Silveiro SP, Araújo GN, Ferreira MN, Souza FDS, Yamaguchi HM, Camargo EG. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2353–5.
31. Machado JD, Camargo EG, Boff R, da Silva Rodrigues L, Camargo JL, Soares AA, et al. Combined creatinine-cystatin C CKD-EPI equation significantly underestimates measured glomerular filtration rate in people with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Jul 31];53:43–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912017308202>
32. Cheuiche AV, Queiroz M, Azeredo-da-Silva ALF, Silveiro SP. Performance of Cystatin C-Based Equations for Estimation of Glomerular Filtration Rate in Diabetes Patients: A Prisma-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 5 [cited 2019 Jun 27];9(1):1418. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30723243>
33. 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.
34. Inker LA, Tighiouart H, Coresh J, Foster MC, Anderson AH, Beck GJ, et al. GFR Estimation Using β -Trace Protein and β 2-Microglobulin in CKD. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2016;67(1):40–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.025>
35. Cheuiche AV, Soares AA, Camargo EG, Weinert LS, Camargo JL, Silveiro SP. Comparison between IDMS-traceable Jaffe and enzymatic creatinine assays for estimation of glomerular filtration rate by the CKD-EPI equation in healthy and diabetic subjects. *Clin Biochem* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Aug 6];46(15):1423–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747959>
36. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, Weinert LS, Veronese F V., 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. *Diabet Med*. 2011;28(1):90–5.
37. 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.
38. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* [Internet]. 1976 Aug [cited 2019 Jul 31];58(2):259–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/951142>
39. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New

- Equations to Estimate GFR in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009;20(3):629–37. Available from: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2008030287>
40. Pottel H, Björk J, Bökenkamp A, Berg U, Åsling-Monemi K, Selistre L, et al. Estimating glomerular filtration rate at the transition from pediatric to adult care. *Kidney Int.* 2019;95(5):1234–43.
 41. Pottel H, Dubourg L, Goffin K, Delanaye P. Alternatives for the Bedside Schwartz Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2018;25(1):57–66. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.10.002>
 42. Fernandes NM da S, Fernandes N, Magacho EJ de C, Bastos MG. Nomogram for estimating glomerular filtration rate in elderly people. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2015 [cited 2019 Aug 9];37(3):379–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26398648>
 43. Delanaye P, Jager KJ, Bökenkamp A, Christensson A, Dubourg L, Eriksen BO, et al. CKD: A Call for an Age-Adapted Definition. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2019 Sep 10 [cited 2019 Sep 18];ASN.2019030238. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31506289>
 44. Ebert N, Jakob O, Gaedeke J, Van Der Giet M, Kuhlmann MK, Martus P, et al. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: The Berlin initiative study. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(6):997–1005.
 45. E.S. S, N. E, P. D, U. F, J. G, O. J, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012;157(7):471–81. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L365977962%0Ahttp://annals.org/data/Journals/AIM/24979/0000605-201210020-00003.pdf%0Ahttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00034819&id=doi:&title=Two+novel+equations+to+e>
 46. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2019 Sep 2];5(6):1003–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299365>
 47. Fan L, Levey AS, Gudnason V, Eiriksdottir G, Andresdottir MB, Gudmundsdottir H, et al. Comparing GFR Estimating Equations Using Cystatin C and Creatinine in Elderly Individuals. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2019 Aug 7];26(8):1982–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25527647>
 48. Da Silva Selistre L, Rech DL, De Souza V, Iwaz J, Lemoine S, Dubourg L. Diagnostic Performance of Creatinine-Based Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate in Adults 65 Years and Older. *JAMA Intern Med.* 2019;
 49. Gaillard F, Courbebaisse M, Kamar N, Rostaing L, Jacquemont L, Hourmant M, et al. Impact of estimation versus direct measurement of predonation glomerular filtration rate on the eligibility of potential living kidney donors. *Kidney Int* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2019 Aug 20];95(4):896–904. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30819555>
 50. Glasscock RJ, Winearls C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and

- consequences. *Trans Am Clin Climatol Assoc* [Internet]. 2009 [cited 2019 Aug 9];120:419–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768194>
51. Body mass index - BMI. 2019 Jul 31 [cited 2019 Jul 31]; Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
 52. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019 May 27 [cited 2019 Aug 7];15(5):288–98. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41574-019-0176-8>
 53. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol* [Internet]. 2017 Apr 13 [cited 2019 Jul 31];50(5):e6075. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28423118>
 54. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C, CREDIT (Calabria Registry of Dialysis and Transplantation) Working Group. Abdominal Obesity and All-Cause and Cardiovascular Mortality in End-Stage Renal Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009 Apr 14 [cited 2019 Jul 31];53(15):1265–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19358939>
 55. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* [Internet]. 2001 Apr [cited 2019 Jul 31];59(4):1498–509. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11260414>
 56. Mende CW, Einhorn D. Fatty Kidney Disease: a New Renal and Endocrine Clinical Entity? Describing the Role of the Kidney in Obesity, Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Endocr Pract* [Internet]. 2019;EP-2018-0568. Available from: <http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP-2018-0568>
 57. Lemoine S, Egziabher FG, Sens F, Sophie Nguyen-Tu M, Juillard L, Dubourg L, et al. Accuracy of GFR estimation in obese patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(4):720–7.
 58. Fan L, Inker LA, Rossert J, Froissart M, Rossing P, Mauer M, et al. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test. *Nephrol Dial Transpl* [Internet]. 2014 [cited 2019 Jul 31];29:1195–203. Available from: www.r-project.org
 59. Chew-Harris JSC, Florkowski CM, George PM, Elmslie JL, Endre ZH. The relative effects of fat versus muscle mass on cystatin C and estimates of renal function in healthy young men. *Ann Clin Biochem* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2019 Sep 2];50(1):39–46. Available from: <http://acb.sagepub.com/lookup/doi/10.1258/acb.2012.011241>

ARTIGO ORIGINAL

**Avaliação da Acurácia da Nova Equação Full Age Spectrum (FAS) para
Estimativa da Taxa de Filtração Glomerular no Diabetes Melito Tipo 2**

Luíza Carolina Fagundes Silva

Letícia de Almeida Brondani

Sandra Pinho Silveiro

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia -
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Endereço para correspondência:

Sandra Pinho Silveiro

Serviço de Endocrinologia, HCPA

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Prédio 12, 4º andar

Porto Alegre, RS

ssilveiro@hcpa.edu.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: O rastreamento da doença renal do diabetes (DRD) deve ser realizado por meio da estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG), preferencialmente com as equações Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) e da medida da albuminúria em amostra. No entanto, essas equações tendem a subestimar a TFG no diabetes melito (DM), como possível influência do erro trazido pelos extremos de peso corporal e idade. Recentemente a equação Full Age Spectrum (FAS) foi desenvolvida com o objetivo de ampliar o espectro da equação para todas as faixas etárias, não tendo sido ainda testada no DM.

OBJETIVO: Avaliar o desempenho da equação FAS em pacientes com DM tipo 2 (DM2) para diagnóstico de DRD, estimada utilizando a creatinina (crea) ou cistatina C (cisC) e tendo como padrão-ouro a TFG medida com ^{51}Cr -EDTA. Além disso, comparar a acurácia desta equação para estimativa da TFG em diabéticos em comparação com indivíduos saudáveis.

MÉTODOS: Estudo transversal, desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os pacientes com DM2 foram selecionados no ambulatório de Endocrinologia e os voluntários saudáveis foram recrutados a partir da comunidade e do ambiente universitário. A TFG medida com ^{51}Cr -EDTA (TFGm) e estimada com equações FAS, usando creatinina sérica (FAScrea), com método Jaffe rastreável, cistatina C (FAScisC) com imunoturbidimetria. Foi utilizada concordância de Bland-Altman e acurácia P15 (proporção de casos com até 15% de diferença do método referência).

RESULTADOS: Foram incluídos 86 adultos saudáveis, idade de 38 ± 15 anos, 65% mulheres, IMC de 25 ± 3 kg/m² e 131 pacientes com DM2, idade de 61 ± 10 anos, 57% mulheres e IMC de 30 ± 5 kg/m². As médias de TFGm, FAScrea e FAScisC (mL/min/1,73 m²) foram: saudáveis - 113 ± 20 , 102 ± 17 e 95 ± 18 ($p < 0,001$ para todas as comparações); DM2 - 99 ± 28 , 80 ± 23 e 68 ± 18 ($p < 0,001$ para todas as comparações). A acurácia P15 da FAScrea em relação à TFG medida foi de

51% em saudáveis e 35% no DM2; a acurácia da FAScisC foi de 43% nos saudáveis e 12% nos DM2.

CONCLUSÃO: As equações FAS subestimam marcadamente a TFG medida, tanto em indivíduos saudáveis como no DM2, de forma mais acentuada com o uso da cistatina C em relação à creatinina e mais evidente sempre no DM. Dessa forma, as equações FAS apresentam acurácia reduzida para utilização no diagnóstico e classificação da doença renal.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Screening for diabetes kidney disease should be done by estimating glomerular filtration rate (GFR), preferably with the Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) equations, and by measuring spot sample albuminuria. However, these equations tend to underestimate GFR in some scenarios, such as diabetes mellitus (DM) and extremes of body weight, age and GFR. Recently, the Full Age Spectrum (FAS) equation has been developed to broaden the spectrum of the equation for all age groups, but has not been fully evaluated in DM patients.

OBJECTIVE: To evaluate the performance of the FAS equation in type 2 (T2DM) patients compared to healthy subjects using creatinine (crea) or cystatin C (cysC) versus the reference method: GFR measured with ^{51}Cr -EDTA.

METHODS: Cross-sectional study; GFR measured with ^{51}Cr -EDTA (GFR) and estimated with FAS equations using serum (FAScrea), traceable Jaffe, cyst (FAScysC) with immunoturbidimetry. Bland-Altman agreement and P15 accuracy were used (proportion of cases up to 15% different from reference method).

RESULTS: 86 healthy adults were included, aged 38 ± 15 years, 65% women, BMI 25 ± 3 kg/m² and 131 patients with T2DM, aged 61 ± 10 , 57% women and BMI 30 ± 5 kg/m². The mean of mGFR, FAScrea and FAScysC (mL/min/1.73 m²) were, respectively, in healthy and T2DM: 113 ± 20 , 102 ± 17 and 95 ± 18 ($p < 0.001$ for all comparisons) and 99 ± 28 , 80 ± 23 and 68 ± 18 ($p < 0.001$ for all comparisons). The FAScrea P15 accuracy in relation to the measured GFR was 51% in healthy and 35% in T2DM; the accuracy of FAScysC was 43% in healthy and 12% in T2DM.

CONCLUSION: The FAS equations markedly underestimate the measured GFR, both in healthy individuals and in T2DM, more markedly with the use of cystatin C in relation to creatinine and always more evident in DM. Thus, the FAS equations have unacceptably reduced accuracy for use in the diagnosis and classification of kidney disease.

INTRODUÇÃO

A doença renal é uma das consequências microvasculares mais comuns dos portadores de diabetes melito (DM) (1). Geralmente é detectada após dez anos para o portador de DM1. Já no DM2, pode ser identificada ao diagnóstico de diabetes, uma vez que a doença é silenciosa e existe a perda progressiva da função renal ao longo dos anos (2). Em estágio terminal, a doença renal do diabetes (DRD) acarreta o comprometimento da qualidade de vida e alta taxa de mortalidade (3).

Segundo a Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) a definição de DRD é dada pela presença de aumento da excreção urinária de albumina (EUA) e/ou TFG inferior a 60 mL/min/1,73 m² por mais de três meses consecutivos. A TFG deve ser estimada por equações (4,5), como substituição à TFG medida por meio de substâncias exógenas, consideradas padrão-ouro, como o ⁵¹Cromo-EDTA, a inulina, e o ioexol, que são laboriosos e caros para uso rotineiro (6).

Desde os anos 60, mais de 70 equações foram criadas para estimar a TFG (7), dentre elas a Cockcroft-Gault (CG) (8), a Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (9), a Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (10) e mais recentemente a Full Age Spectrum (FAS) (11,12). Em todas elas, o biomarcador creatinina (crea) é utilizado como um dos itens da equação e a partir dos anos 90, a cistatina C (cisC) sérica, outro biomarcador endógeno, passa a ser incluída nas equações. A partir de 2011, a cistatina C tornou-se rastreável, ou seja, calibrada a partir de materiais de referência e vem sendo então cada vez mais utilizada como um dos fatores dentro dos cálculos, utilizada sozinha ou em combinação com a creatinina sérica (13).

As diretrizes de diabetologia e nefrologia recomendam o uso das equações CKD-EPI, empregando creatinina e/ou cistatina C. No entanto, essas equações tendem a subestimar a TFG em alguns cenários, como no diabetes melito (DM) e extremos de peso corporal, idade e TFG (14–18). Mais recentemente a FAS, que emprega esses mesmos biomarcadores, amplia o uso para todas as faixas

etárias, incluindo crianças e idosos. No entanto, o desempenho da FAS ainda não foi avaliado no DM.

Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi avaliar a acurácia da equação FAS, utilizando creatinina e cistatina C, em pacientes com DM2 e indivíduos saudáveis, em comparação com o método de referência da TFG $^{51}\text{Cr-EDTA}$.

PARTICIPANTES E MÉTODOS

Participantes

O delineamento do estudo é do tipo transversal. Os pacientes com DM2 foram selecionados no ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), de forma consecutiva; o critério de inclusão foi ter a TFG $>60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, medida por $^{51}\text{Cr-EDTA}$. Os voluntários saudáveis foram recrutados a partir da comunidade e do ambiente universitário, incluindo alunos, professores e funcionários, tendo como critério de inclusão ter idade superior a 18 anos, não ter nenhuma doença sistêmica ativa e ter índice de massa corporal (IMC) de até 30 kg/m^2 ; os critérios de exclusão eram presença de doença renal de qualquer natureza (TFG e EUA alterados), câncer nos últimos 5 anos ou uso de algum medicamento de modo contínuo, exceto anticoncepcionais ou hormônio da tireoide.

Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE), de acordo com a declaração de Helsinki. No exame clínico foram avaliados peso e altura sem sapatos e com roupas leves, para calcular o IMC como peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado. Foi realizada a aferição da pressão arterial sistêmica utilizando aparelho OMRON (Model HEM – 705CP), conforme recomendação da OMS (19).

Métodos

A hemoglobina glicada foi medida com cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) por troca iônica, certificada (Variant II Turbo, Bio-rad, USA).

A função renal foi avaliada com a dosagem de creatinina sérica pelo método cinético de Jaffe rastreável (Cobas c702, Roche Diagnostics, Suisse), a cistatina C pelo método de turbidimetria (Cobas c702, Roche Diagnostics, Suisse). A taxa de filtração foi estimada a partir da equação FAS: $FAS_{crea} = \frac{107,3}{SCreat} \times [0,988^{(idade - 40)}]$ quando idade >40 anos] e $FAS_{cisC} = \frac{107,3}{SCistC} \times [0,988^{(idade - 40)}]$ quando idade >40 anos]. A excreção urinária de albumina (EUA) foi medida por imunoturbidimetria (Cobas c702, Roche Diagnostics, Suisse) em amostras de urina casual.

A medida da TFG foi realizada utilizando ^{51}Cr -EDTA através do método de injeção única, com dose intravenosa de 150 μ Ci e a coleta realizada em três pontos: 2, 3 e 4 horas após a administração. A TFG foi calculada como: volume de distribuição x 0,693 x 0,87 x 1000/ $t_1 / 2$, onde 0,87 é um fator de correção desenvolvido por Chantler (20).

Análise estatística

Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão, porcentagens ou mediana (intervalo interquartil). Para avaliar a normalidade dos dados, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis com distribuição normal foram avaliadas utilizando o teste t de Student e sem distribuição normal, o teste de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram avaliadas com o teste qui-quadrado ou Exato de Fisher. Foi utilizado o teste ANOVA de amostras repetidas para comparações entre as equações. Foi empregada concordância de Bland-Altman com a construção dos gráficos correspondentes.

Foram calculados o P15 e P30 que representam a proporção de casos que tem no máximo 15% e 30%, respectivamente, de distância do método referência, firmado como a TFG ^{51}Cr -EDTA. A acurácia recomendada é de 90% (7). Foram

calculados o viés, como a diferença entre a TFG estimada com equação e a TFG $^{51}\text{Cr-EDTA}$ e a precisão, tomada como o desvio padrão das diferenças. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS, versão 18 (SPSS, Chicago, IL).

RESULTADOS

A **Tabela 1** apresenta as características clínicas e laboratoriais dos indivíduos saudáveis e dos pacientes portadores de DM2. Os pacientes com DM2 apresentavam idade e IMC mais elevados e maiores níveis de pressão arterial do que o grupo saudável, como esperado. Adicionalmente, todos os parâmetros de função renal eram mais comprometidos nos pacientes com DM2. Dessa forma, os grupos não foram comparados diretamente, mas sim em relação ao desempenho das equações dentro de cada grupo separadamente.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais dos indivíduos saudáveis e dos pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2).

	Saudáveis (N=86)	DM2 (N=131)	P
Idade (anos)	38±15	61±10	<0,001
Gênero feminino	56 (65%)	39 (57%)	0,205
Tabagismo	18 (21%)	9 (6%)	0,210
Pressão sistólica (mmHg)	114±12	134±18	<0,001
Pressão diastólica (mmHg)	72±9	80±11	<0,001
IMC (kg/m ²)	25±3	30±5	<0,001
Hemoglobina glicada (%)	-----	8,0±1,8	NA
N/Mi/Ma	86 / 0 / 0	54 / 52 / 25	NA
Cistatina C (mg/L)	0,87±0,12	1,06±0,27	<0,001
Creatinina (mg/dL)	0,78±0,15	0,89±0,24	<0,001
TFG $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (mL/min/1,73 m ²)	113±20	99±28	<0,001

CKD-EPI Creat (mL/min/1,73 m ²)	108±18	84±21	<0,001
CKD-EPI CC (mL/min/1,73 m ²)	103±16	80±19	<0,001
CKD-EPI Cist (mL/min/1,73 m ²)	98±16	75±21	<0,001

Dados apresentados como média±desvio padrão, número de casos (%). IMC: índice de massa corporal; N/Mi/Ma:normo/micro/macroalbuminúrico; TFG ⁵¹Cr-EDTA: taxa de filtração glomerular medida com ⁵¹Cr-EDTA. NA:não se aplica

A **Figura 1** exibe os valores de TFG medida pelo ⁵¹Cr-EDTA em comparação às equações Full Age Spectrum (FAS) em indivíduos saudáveis (**Fig 1A**) e nos pacientes com DM2 (**Fig 1B**). Nos saudáveis, as equações FAS, tanto com creatinina como com cistatina C, subestimam significativamente a TFG medida, de forma mais marcada com a cistatina C e diferem também entre si. Nos pacientes com DM, a TFG medida é acentuadamente subestimada pelas duas equações, que diferem entre si; novamente a equação com cistatina C apresenta os valores mais baixos.

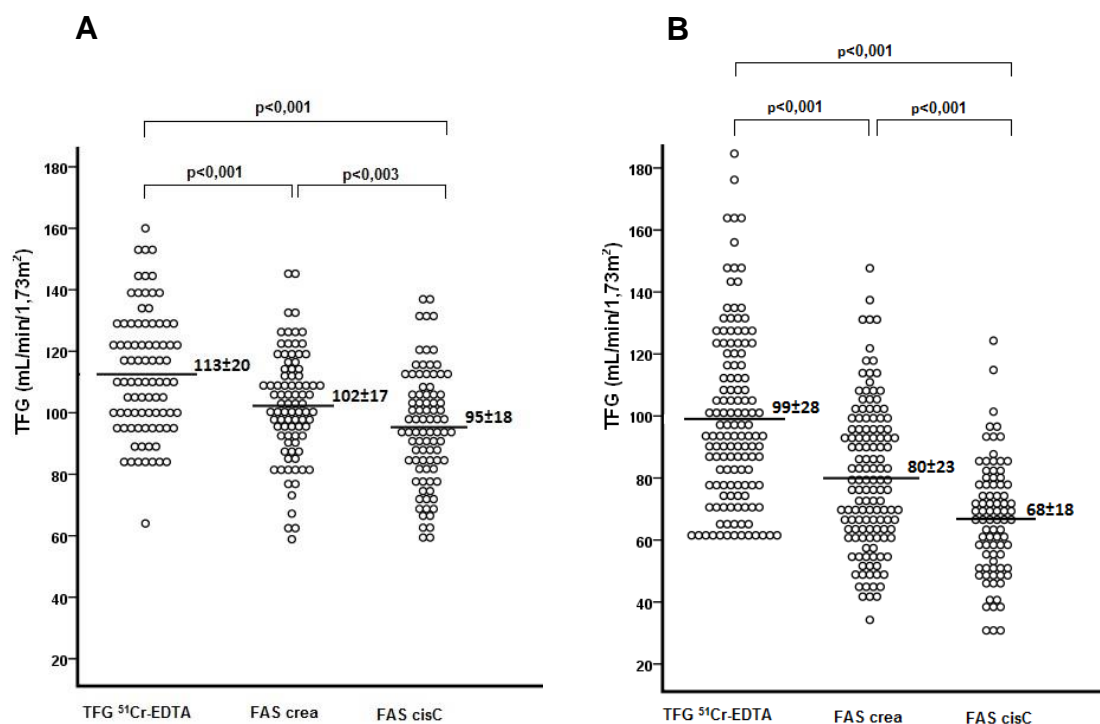


Figura 1. Valores individuais da taxa de filtração glomerular (TFG) em mL/min/1,73 m², TFG ⁵¹Cr-EDTA e equações Full Age Spectrum (FAS), empregando respectivamente, creatinina e cistatina em indivíduos saudáveis (painel A) e pacientes com DM2 (painel B).

A **Figura 2** expõe os valores de TFG medida e estimada pelas equações empregando gráficos de Bland & Altman. Os vieses das equações (TFG $^{51}\text{Cr-EDTA}$ menos TFG equação) são sempre positivos, demonstrando que os valores das equações são sempre inferiores aos da TFG medida e sempre mais evidentes no DM2. A subestimativa é mais importante e sistematicamente presente com o uso da cistatina C, tanto no grupo hígido (**Fig A2**) como na presença do diabetes (**Fig B2**).

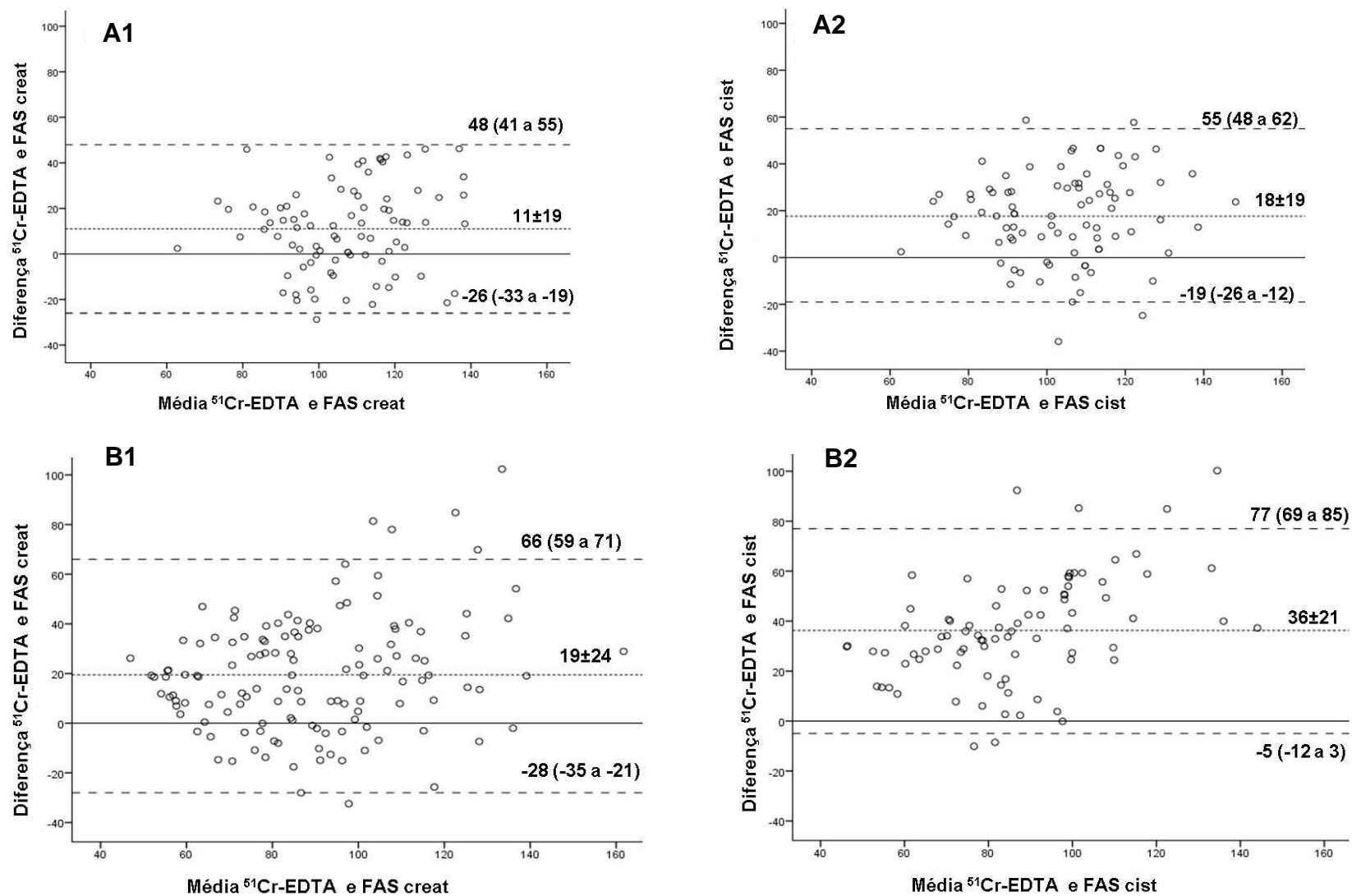


Figura 2. Gráfico de Bland & Altman para valores da taxa de filtração glomerular (mL/min/1,73 m²) medida com TFG $^{51}\text{Cr-EDTA}$ em comparação com equações Full Age Spectrum (FAS) para indivíduos saudáveis (painel A1:FAS crea e painel A2:FAS cisC) e com DM2 (painel B1: FAS crea e painel B2: FAS cisC). A linha sólida representa o zero e a linha pontilhada, o viés (diferença entre TFG medida e estimada com equação). As linhas tracejadas mostram os limites de concordância, calculados como média do viés \pm 2DP.

A **Tabela 2** apresenta os valores de acurácia P15 e P30. A acurácia P15 da FAS creatinina foi de 51% no grupo saudável e 35% no grupo DM2. O P30 da FAS creatinina foi de 90% para saudáveis e 66% para DM2. Portanto, as acurácias P15 eram sempre significativamente mais baixas, de forma mais acentuada no DM2. Em relação à equação FAS cistatina, as acurácias P15 foram consistentemente ainda mais baixas, de 43% para os saudáveis e 12% para o DM2. Já o P30 foi de 84% para saudáveis e 30% para DM2.

Tabela 2. Acurácia, viés e precisão das equações FAS creatinina e cistatina C nos indivíduos saudáveis e pacientes com DM2.

Parâmetro	Saudáveis (N=86)	DM2 (N=131)	P
FAScrea			
Acurácia P15	51%	35%	0,027
Acurácia P30	90%	66%	<0,001
Viés (mL/min/1,73 m ²)	11	19	
FAScisC			
Acurácia P15	43%	12%	<0,001
Acurácia P30	84%	30%	<0,001
Viés (mL/min/1,73 m ²)	18	36	

P15 e P30 calculados como a proporção de casos que tem no máximo 15% e 30%, respectivamente, de distância do método referência, firmado como a TFG ⁵¹Cr-EDTA. Viés calculado como a diferença entre a TFG estimada com equação e a TFG ⁵¹Cr-EDTA.

A **Tabela 3** apresenta as características clínicas e laboratoriais dos indivíduos saudáveis estratificados pela faixa etária. Como esperado, os pacientes com ≥ 45 anos apresentaram um decaimento da função renal, embora os níveis de creatinina não fossem diferentes entre as idades. Ambas as equações confirmam o declínio estatisticamente significativo da função renal com a idade. Nos pacientes com DM2 não foi realizada comparação por faixa etária, pois apenas 8 pacientes tinham idade inferior a 45 anos.

Tabela 3. Características clínicas e laboratoriais dos indivíduos saudáveis de acordo com a faixa etária (acima vs. abaixo de 45 anos).

	<45 anos (N=58)	≥ 45 anos (N=28)	Valor do P *
Idade (anos)	30 \pm 7	56 \pm 9	NA
Gênero (F)	39 (67%)	28 (61%)	0,554
Tabagismo	11 (20%)	7 (26%)	0,784
Pressão sistólica (mmHg)	114 \pm 13	116 \pm 13	0,404
Pressão diastólica (mmHg)	72 \pm 9	73 \pm 7	0,838
Glicemia jejum (mg/dL)	88 \pm 7	91 \pm 8	0,103
IMC (kg/m ²)	24 \pm 3	25 \pm 3	0,074
Cistatina C (mg/L)	0,84 \pm 0,11	0,94 \pm 0,12	<0,001
Creatinina (mg/dL)	0,77 \pm 0,15	0,81 \pm 0,16	0,200
TFG ⁵¹ Cr-EDTA (mL/min/1,73 m ²)	118 \pm 19	101 \pm 15	<0,001
FAScrea (mL/min/1,73 m ²)	109 \pm 13	87 \pm 16	<0,001
FAScisC (mL/min/1,73 m ²)	103 \pm 14	77 \pm 13	<0,001

Dados apresentados como média \pm desvio padrão, número de casos (%). IMC: índice de massa corporal; excreção; TFG ⁵¹Cr-EDTA: taxa de filtração glomerular medida com ⁵¹Cr-EDTA; FAS: TFG estimada com equação Full Age Spectrum. Crea: creatinina; CisC: cistatina C
NA: não se aplica

A **Figura 3** mostra as médias das TFG das equações e da TFG ^{51}Cr -EDTA, dentro de cada estrato de faixa etária, com realização de ANOVA para avaliar a concordância. Nos jovens, foi identificada concordância entre a TFG ^{51}Cr -EDTA e a FAS creatinina, mas a FAS cistatina subestimou a TFG medida. Já nos mais velhos, ambas as equações subestimam significativamente a TFG medida.

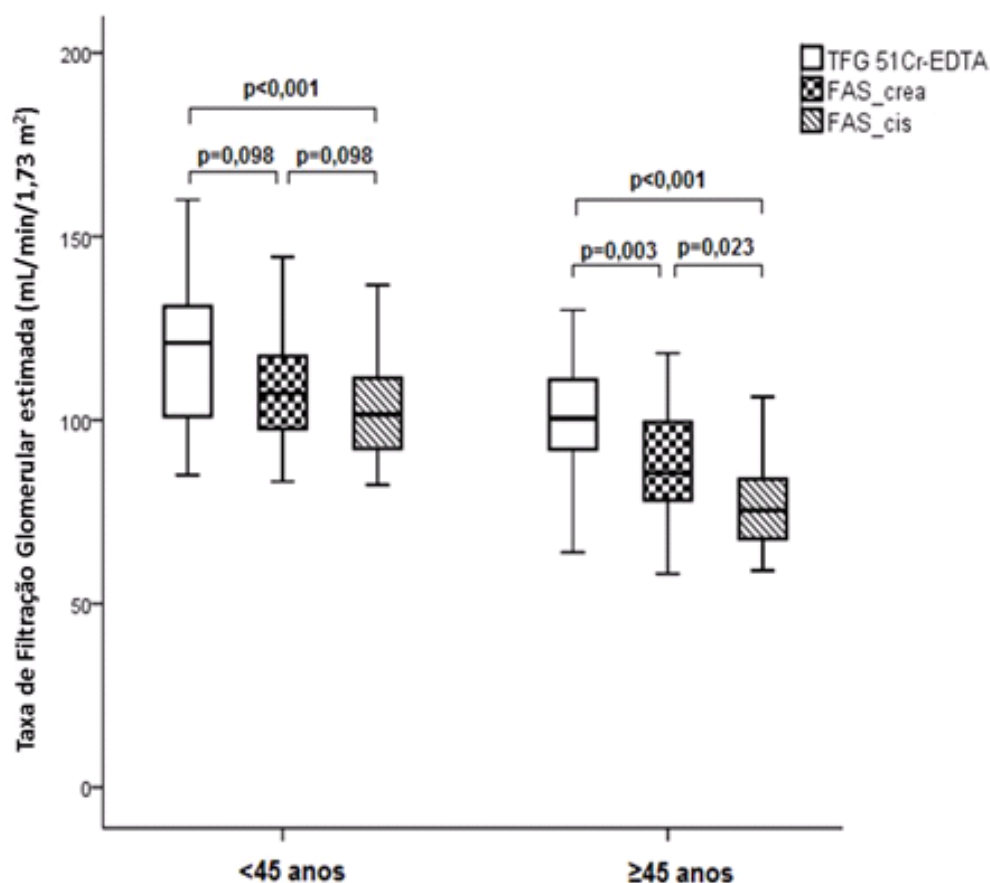


Figura 3. Taxa de filtração glomerular (TFG) medida com ^{51}Cr -EDTA e equações FAS creatinina e cistatina C, estratificadas pela faixa etária (<45 vs. ≥45 anos de idade) em indivíduos saudáveis.

Em relação à influência do índice de massa corporal (IMC), comparamos os indivíduos saudáveis com IMC ≥ 25 vs. < 25 kg/m² (**Tabela 4S**), já que não havia obesos no grupo saudável. O grupo com IMC normal era mais jovem e nesse subgrupo a TFG medida era equivalente à equação FAS creatinina ($p=0,297$, **Figura 4.1S**). Não foi possível, portanto, separar o efeito da idade mais jovem daquele do IMC mais reduzido como fator de melhoria do desempenho da equação. Já no subgrupo com sobrepeso, que era mais velho, ambas as equações subestimaram a TFG medida, novamente com a presença de dois fatores de confusão simultaneamente. Os pacientes com DM2 foram agrupados em IMC ≥ 30 vs. < 30 kg/m², (**Tabela 5S**) sendo os grupos semelhantes em termos de idade e TFG e foi observado que as equações subestimaram a TFG medida em ambas as categorias de IMC (**Figura 5S**). Indicando que a presença de DM2 parece comprometer a estimativa da TFG independente do aumento do IMC.

DISCUSSÃO

No presente estudo, o desempenho das novas equações FAS creatinina e FAS cistatina C foi avaliado pela primeira vez em pacientes com DM2 e comparado a indivíduos saudáveis. Foi observado que ambas as equações FAS subestimam a TFG medida com o método de referência do $^{51}\text{Cr-EDTA}$, tanto no DM2 como nos saudáveis. Adicionalmente, a equação FAS cistatina C subestima a TFG de forma mais acentuada do que com o emprego da creatinina.

Tem sido evidenciado que nos pacientes com DM2 as equações CKD-EPI baseadas em creatinina tendem a subestimar a TFG, especialmente na faixa de valores normais a elevados (14,17,18,21). Essa distorção ocorre por vários possíveis motivos, como a falsa elevação da creatinina induzida pela hiperglicemia, quando medida pelo método de Jaffe. De fato, o método enzimático parece ter melhor desempenho no DM, porém o emprego desse método não corrige completamente a subestimativa da equação (22,23). Nesse sentido, a utilização da cistatina C nas equações CKD-EPI poderia apresentar um desempenho melhor no DM em relação à creatinina, uma vez que ela não sofre as mesmas alterações analíticas. Entretanto, uma revisão sistemática com 7065 pacientes DM2, em 24 estudos com diferentes equações utilizando cistatina C, evidenciou que o desempenho das equações não é satisfatório. As acurácias P30 variavam de 41 a 87% e P10-15 eram de até 35%, sendo, portanto, sempre subestimados os valores de TFG, com valores inaceitáveis (16).

Já a equação FAS foi desenvolvida em 2016 com o objetivo de ser aplicável a todas as faixas etárias, levando em consideração idade e gênero, onde o ajuste Q é diferente para homens e mulheres, assim como em crianças e adolescentes que possuem ajuste para cada faixa etária (11). Esses ajustes buscam corrigir a influência da variação da massa muscular associada com idade, gênero e etnia sobre níveis séricos de creatinina, que ocorre de forma independente da função renal. Pottel e colaboradores, envolvidos diretamente no desenvolvimento da equação, demonstraram que a FAS creatinina possuía

desempenho semelhante à CKD-EPI para jovens e adultos de meia idade e uma melhor acurácia para adultos mais velhos (14). Da mesma forma, foi demonstrado que a equação FAS utilizando cistatina C apresentava melhor desempenho que a CKD-EPI cistatina C em indivíduos mais velhos (12). Quando comparamos as equações de acordo com a idade, somente o grupo saudável foi analisado, devido ao pequeno número de jovens no grupo DM2. Como já era esperado, a TFG medida e estimada foi sempre mais baixa no grupo mais velho, devido ao envelhecimento natural do órgão e consequentemente perda da função renal (24,25). Apenas nos jovens a equação FAS creatinina mostrou-se concordante com a TFG medida, portanto com pior acurácia em idosos. Em contraste, os estudos que avaliaram as equações em idosos concluem que todas as equações testadas, como BIS, FAS, CKD-EPI possuem desempenho equivalente e que esse desempenho seria satisfatório (26). Porém, vendo com cuidado, apenas o P30 é mencionado em geral, sendo que esse parâmetro vem sendo considerado por vários autores como inaceitável. De fato, aceitar que haja uma diferença de até 30% (P30) entre dois métodos é bastante sujeito a críticas e dúvidas.

A cistatina C tem sido considerada uma alternativa atraente para substituição da creatinina sérica, porque parece ser menos afetada pela massa muscular, e dessa forma, seria mais precisa em idosos face à sarcopenia coexistente (27). Adicionalmente, tem sido demonstrado que a mensuração de cistatina C poderia melhorar a previsão de progressão para doença renal avançada em pacientes com DM (28). Entretanto, no nosso estudo a cistatina C subestimou a TFG quando empregada na equação FAS, de uma forma mais acentuada nos indivíduos com DM, independente da faixa etária. É possível que a relação da cistatina C com inflamação, presente de forma subclínica no DM, possa ter provocado elevação da cistatina C não relacionada à redução da TFG propriamente dita. No entanto, nos indivíduos saudáveis a cistatina C também apresentou-se significativamente discrepante da TFG medida, sempre subestimando a TFG, tanto em jovens quanto em pacientes mais velhos. A falta de padronização entre laboratórios na dosagem de cistatina C tem sido considerada uma limitação, entretanto, no presente estudo o método foi testado contra material de referência certificado para a cistatina C em soro ERM-

DA471/IFCC em 2010 (7,29). Dessa forma, a cistatina C mesmo rastreável não parece acrescentar à melhoria da avaliação da TFG.

Uma variável que poderia justificar a acurácia reduzida das equações no DM seria um possível efeito da obesidade associada ao DM2. Nesse sentido, uma avaliação da TFG em 209 indivíduos obesos utilizou a equação CKD-EPI creatinina vs TFG medida com inulina ou ioexol, e encontrou que a TFG estimada possuiria acurácia significativamente menor nos pacientes obesos em relação aos não obesos (70% vs. 90%) (30). Foi encontrada uma tendência para CKD-EPI superestimar a TFG, especialmente se IMC >40 kg/m². Por outro lado, um estudo holandês examinou 270 potenciais doadores renais e demonstrou que o P30 da CKD-EPI era de 87% nos indivíduos com maior peso, sem diferença do grupo em geral (31). Em estudo maior, Fan et al. compararam a performance das equações CKD-EPI tanto com creatinina como com cistatina C, isoladas ou em combinação, em 1119 participantes da validação externa da equação CKD-EPI cistatina C, sendo obesos 13% desses indivíduos. Os autores demonstram que a equação combinada de creatinina e cistatina C seria a de melhor desempenho em indivíduos com IMC >30 kg/m², em contraste com a equação de cistatina C isolada, que teria desempenho insatisfatório. Alguns estudos sugerem que o IMC elevado que decorre do aumento da massa de gordura seria gerador de cistatina C, independente da função renal, sendo responsável pelo erro da estimativa da TFG na obesidade (32). No entanto, cabe ressaltar que a equação FAS não foi extensamente avaliada na vigência de obesidade na literatura. No presente estudo, a equação FAS subestimou a TFG em pacientes com DM2 independente do IMC. Entretanto, como esperado do perfil desses pacientes, a maioria apresentava obesidade ou sobrepeso, havendo número restrito de indivíduos com peso adequado, não sendo possível comparação do desempenho com peso normal em relação ao extremo de IMC elevado.

O viés, a precisão e a acurácia foram avaliados conforme recomendação para estudos de comparação de métodos. O menor viés foi observado para a equação FAS creat em indivíduos saudáveis e o maior viés foi encontrado para a equação FAS cistatina em pacientes com DM2. Embora o viés seja um parâmetro utilizado para avaliação de diferença entre métodos, existem

limitações como o mascaramento da informação final devido à direcionalidade de viés oposto para diferentes indivíduos. Diferenças extremas em direções opostas vão acabar anulando a diferença final, então nossos resultados apresentam valores de viés aparentemente pequenos que são até certa medida enganosos. Já a acurácia representa a porcentagem de indivíduos que apresentam a TFG dentro de uma faixa percentual pré-determinada em relação ao método de referência e a precisão é a dispersão do valor estimado. A acurácia recomendada é de 90% (7). De uma forma geral, os pacientes com DM2 tiveram baixas acurácias para as duas equações quando comparado aos indivíduos saudáveis. Quando o P15 foi avaliado, nenhuma equação atingiu o valor recomendado. A acurácia P30 de 90% foi observada somente para a equação FAS creatinina em indivíduos saudáveis (33). O uso de acurácia P30 tem sido extensamente criticado, por ser menos exigente. O emprego do P15, mais rigoroso, possivelmente atenda melhor à expectativa de acerto em cenário assistencial e de pesquisa. Dessa forma, tornam-se necessários mais estudos com o desempenho da equação FAS, em diferentes populações, para que o valor de Q seja ajustado adequadamente, identificando fontes de erro, e que possa representar melhor seus valores de acordo com as peculiaridades e diferenças de cada região.

Algumas limitações do presente estudo devem ser consideradas. Segundo Bland & Altman, um tamanho amostral perto de 100 fornece uma margem de confiança aceitável para testar a concordância entre os métodos (34). Entretanto, quando estratificamos para idade o número amostral em cada estrato ficou reduzido. Outra limitação é que a TFG $^{51}\text{Cr-EDTA}$ tende a superestimar a TFG em estados hiperfiltrantes quando comparado ao método de inulina (35), e isso poderia ter interferido em nossos resultados. No entanto, uma metanálise de avaliação de TFG medida mostrou que a depuração plasmática de $^{51}\text{Cr-EDTA}$ apresentou acurácia de 86% (80-92%) em comparação com a depuração da inulina renal (36).

Em conclusão, ambas as equações FAS subestimam a TFG medida com o método de referência, tanto no DM2 como nos indivíduos saudáveis. A equação FAS cistatina C subestima a TFG de forma mais acentuada do que com o emprego da creatinina.

APOIO FINANCEIRO

Este estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Centro de Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), FAPERGS/CNPq-PRONEX, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - número do processo: 16/2551-0000-476-5. A autora Luíza Carolina Fagundes Silva recebeu bolsa de estudo financiada pela CAPES.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thomas B. The Global Burden of Diabetic Kidney Disease: Time Trends and Gender Gaps. *Curr Diab Rep*. 2019;19(4).
2. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2019 Aug 1];28(1):164–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15616252>
3. Oshima M, Toyama T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, et al. Estimated glomerular filtration rate decline and risk of end-stage renal disease in type 2 diabetes. *PLoS One*. 2018;13(8):1–15.
4. Willis K, Cheung M, Slifer S. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Evaluation & Management of CKD. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1).
5. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Bragg-Gresham J, Chen X, Gipson D, et al. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2019 Nov;0(0). Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638619310091>
6. George JA, Gounden V. Novel glomerular filtration markers. In: *Advances in clinical chemistry* [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 31]. p. 91–119. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30612608>
7. Porrini E, Ruggenenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jiménez A, de Vries APJ, et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(3):177–90.
8. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron* [Internet]. 1976 [cited 2019 Jul 31];16(1):31–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1244564>
9. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y (Lucy), Hendriksen S, et al. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Aug 15 [cited 2019 Jul 31];145(4):247. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908915>
10. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–12.
11. 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.
12. 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.
13. Grubb A. Cystatin C is Indispensable for Evaluation of Kidney Disease. *Ejifcc* [Internet]. 2017;28(4):268–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29333146><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5746836>
 14. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, Weinert LS, Veronese F V., 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. *Diabet Med*. 2011;28(1):90–5.
 15. 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.
 16. Cheuiche AV, Queiroz M, Azeredo-da-Silva ALF, Silveiro SP. Performance of Cystatin C-Based Equations for Estimation of Glomerular Filtration Rate in Diabetes Patients: A Prisma-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 5 [cited 2019 Jun 27];9(1):1418. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30723243>
 17. Maclsaac RJ, Ekinci EI, Premaratne E, Lu ZX, Seah JM, Li Y, et al. The Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation does not improve the underestimation of Glomerular Filtration Rate (GFR) in people with diabetes and preserved renal function. *BMC Nephrol* [Internet]. 2015;16(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-015-0196-0>
 18. Silveiro SP, Araújo GN, Ferreira MN, Souza FDS, Yamaguchi HM, Camargo EG. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2353–5.
 19. Vera-Cala LM, Orostegui M, Valencia-Angel LI, López N, Bautista LE. Accuracy of the Omron HEM-705 CP for blood pressure measurement in large epidemiologic studies. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2011 May [cited 2019 Oct 17];96(5):393–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21468531>
 20. Chantler C, Barratt TM. Estimation of Glomerular Filtration Rate from Plasma Clearance of 51-Chromium Edetic Acid. *Arch Dis Child* [Internet]. 1972 [cited 2019 Aug 1];613. Available from: <http://adc.bmj.com/>
 21. Rognant N, Lemoine S, Laville M, Hadj-Aissa A, Dubourg L. Performance of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate in Diabetic Patients. *Diabetes Care*

- [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2019 Aug 1];34(6):1320–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21540431>
22. Cheuiche AV, Soares AA, Camargo EG, Weinert LS, Camargo JL, Silveiro SP. Comparison between IDMS-traceable Jaffe and enzymatic creatinine assays for estimation of glomerular filtration rate by the CKD-EPI equation in healthy and diabetic subjects. *Clin Biochem* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Aug 6];46(15):1423–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747959>
 23. Soares A, Eyff T, Campani R, Ritter L, Weinert L, Camargo J, et al. Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations in Healthy South Brazilians. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2010;55(6):1162–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.03.008>
 24. Hommos MS, Glassock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(10):2838–44.
 25. Denic A, Glassock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016;23(1):19–28.
 26. Da Silva Selistre L, Rech DL, De Souza V, Iwaz J, Lemoine S, Dubourg L. Diagnostic Performance of Creatinine-Based Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate in Adults 65 Years and Older. *JAMA Intern Med*. 2019;
 27. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* [Internet]. 2009 Mar [cited 2019 Aug 1];75(6):652–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19119287>
 28. Pan Y, Jiang S, Qiu D, Shi J, Zhou M, An Y, et al. Comparing the GFR estimation equations using both creatinine and cystatin c to predict the long-term renal outcome in type 2 diabetic nephropathy patients. *J Diabetes Complications*. 2016;30(8):1478–87.
 29. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Björk J, Nyman U, Flodin M, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem*. 2014;60(7):974–86.
 30. Lemoine S, Egziabher FG, Sens F, Sophie Nguyen-Tu M, Juillard L, Dubourg L, et al. Accuracy of GFR estimation in obese patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(4):720–7.
 31. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2019 Sep 2];5(6):1003–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299365>

32. Chew-Harris JSC, Florkowski CM, George PM, Elmslie JL, Endre ZH. The relative effects of fat versus muscle mass on cystatin C and estimates of renal function in healthy young men. *Ann Clin Biochem* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2019 Sep 2];50(1):39–46. Available from: <http://acb.sagepub.com/lookup/doi/10.1258/acb.2012.011241>
33. Machado JD, Camargo EG, Boff R, da Silva Rodrigues L, Camargo JL, Soares AA, et al. Combined creatinine-cystatin C CKD-EPI equation significantly underestimates measured glomerular filtration rate in people with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Jul 31];53:43–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912017308202>
34. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* [Internet]. 1999 Apr 2 [cited 2019 Aug 1];8(2):135–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10501650>
35. Fleming JS. An improved equation for correcting slope???intercept measurements of glomerular filtration rate for the single exponential approximation. *Nucl Med Commun* [Internet]. 2007 Apr [cited 2019 Aug 1];28(4):315–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17325596>
36. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: A systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(3):411–24.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Tabela 4S: Características clínicas e laboratoriais dos indivíduos saudáveis analisados segundo Índice de Massa Corporal (IMC) kg/m².

	IMC <25 (N=47)	IMC ≥25 (N=39)	Valor do P *
Idade (anos)	35±14	43±15	0,013
IMC (kg/m ²)	22±2	27±1	NA
Gênero (F)	34 (72%)	22 (56%)	0,554
Pressão sistólica (mmHg)	114±12	112±13	0,569
Pressão diastólica (mmHg)	71±8	72±9	0,389
Cistatina C (mg/L)	0,87±0,11	0,87±0,12	0,858
Creatinina (mg/dL)	0,76±0,14	0,82±0,16	0,065
TFG ⁵¹ Cr-EDTA (mL/min/1,73 m ²)	111±18	114±21	0,551
FAScrea (mL/min/1,73 m ²)	105±18	97±16	0,034
FAScisC (mL/min/1,73 m ²)	96±16	93±20	0,380

Dados apresentados como média±desvio padrão, número de casos (%). IMC: índice de massa corporal; TFG ⁵¹Cr-EDTA: taxa de filtração glomerular medida com ⁵¹Cr-EDTA. NA: não se aplica

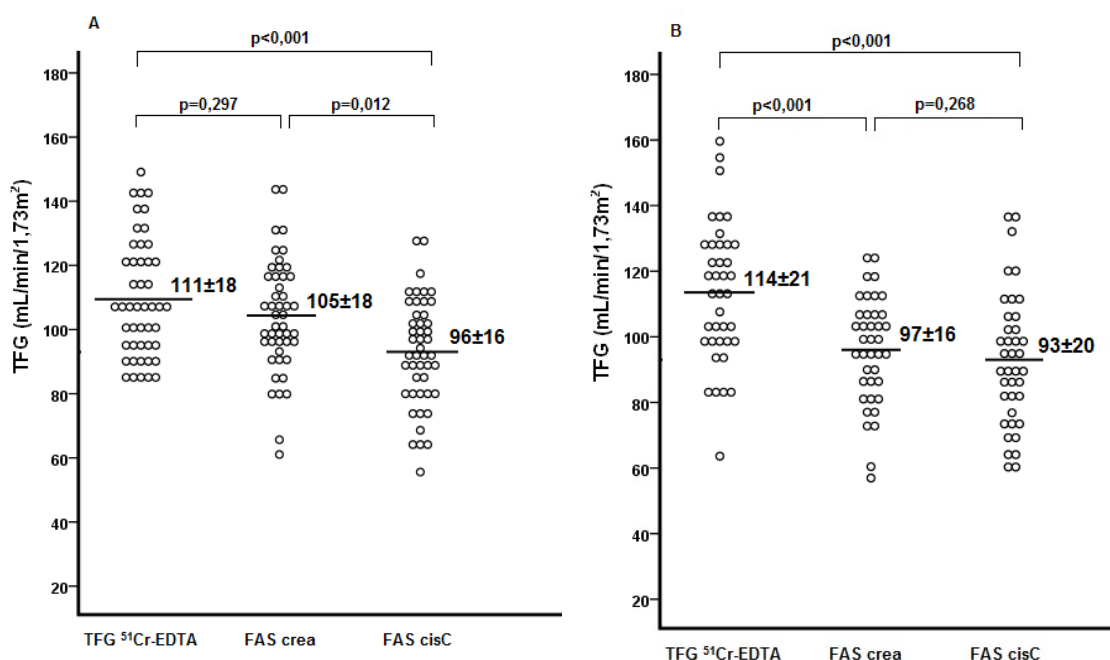


Figura 4.1S. Valores individuais da taxa de filtração glomerular (TFG) em mL/min/1,73 m², TFG ⁵¹Cr-EDTA e equações Full Age Spectrum (FAS), empregando respectivamente, creatinina e cistatina em indivíduos saudáveis com IMC <25 kg/m² (painel A) e pacientes com IMC >25 kg/m² (painel B).

Tabela 5S: Características clínicas e laboratoriais dos indivíduos DM2 analisados segundo Índice de Massa Corporal (IMC) kg/m².

	IMC <30 (N=64)	IMC ≥30 (N=67)	Valor do P *
Idade (anos)	61±10	59±10	0,415
IMC (kg/m ²)	27±2	34±4	NA
Gênero (F)	29 (45%)	45 (67%)	0,554
Pressão sistólica (mmHg)	131±16	138±19	0,084
Pressão diastólica (mmHg)	79±12	81±11	0,343
Cistatina C (mg/L)	1,0±0,19	1,11±0,32	0,062
Creatinina (mg/dL)	0,92±0,24	0,86±0,23	0,133
TFG ⁵¹ Cr-EDTA (mL/min/1,73 m ²)	102±28	96±28	0,185
FAScrea (mL/min/1,73 m ²)	78±21	81±25	0,325
FAScisC (mL/min/1,73 m ²)	71±18	65±18	0,184

Dados apresentados como média±desvio padrão, número de casos (%). IMC: índice de massa corporal; TFG ⁵¹Cr-EDTA: taxa de filtração glomerular medida com ⁵¹Cr-EDTA. NA: não se aplica

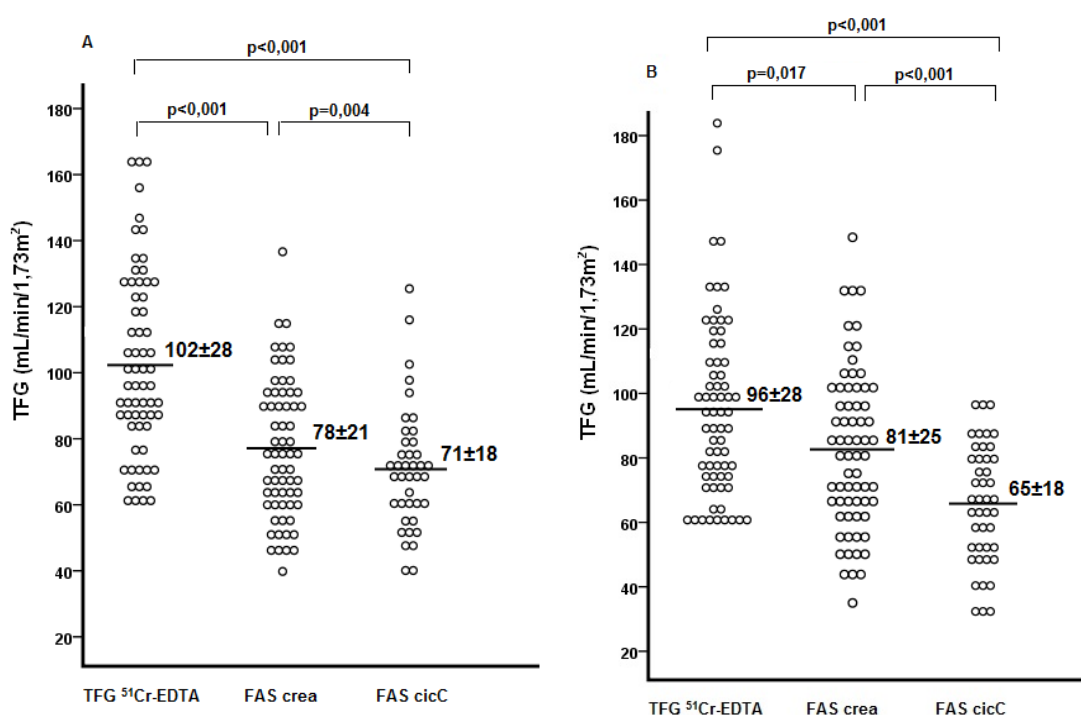


Figura 5.1S. Valores individuais da taxa de filtração glomerular (TFG) em mL/min/1,73 m², TFG ⁵¹Cr-EDTA e equações Full Age Spectrum (FAS), empregando respectivamente, creatinina e cistatina em indivíduos com DM2 com IMC <30 kg/m² (painel A) e pacientes com IMC ≥30 kg/m² (painel B).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença renal do diabetes (DRD) é a causa mais comum de ingresso de pacientes em diálise, sendo associada a quadro de elevada morbimortalidade. Com o propósito de identificar de forma mais precisa e precoce os casos de DRD, o quadro foi definindo como a presença de redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e/ou dano estrutural (elevação da excreção urinária de albumina) persistentes por 3 ou mais meses.

A medida da TFG por técnicas de depuração de substâncias exógenas, embora seja o método mais acurado, não é possível na rotina diária devido aos custos elevados e difícil exequibilidade e, portanto, diversas equações de estimativa da TFG têm sido desenvolvidas. As equações empregam creatinina e/ou cistatina C séricas e as mais investigadas são equações CKD-EPI e mais recentemente equações Full Age Spectrum (FAS), com os mesmos biomarcadores. Populações onde especialmente é reconhecido um desempenho insatisfatório das equações são pacientes com extremos de peso e de idade e, por motivos multifatoriais, pacientes com diabetes melito (DM), que acabam agregando todas essas variáveis.

O objetivo desse estudo transversal foi avaliar a acurácia das equações FAS utilizando os marcadores creatinina e cistatina C séricos em uma população saudável de adultos saudável e em pacientes com DM2 com TFG >60 mL/min/1,73 m². A TFG foi medida com ⁵¹Cr-EDTA (TFGm), considerada como o método de referência para comparação com as demais. Foram incluídos 86 adultos saudáveis, idade de 38±15 anos e 131 pacientes com DM2, idade de 61±10 anos. Ambas as equações FAS subestimaram a TFG, tanto nos pacientes com DM como nos saudáveis, com acurácias inaceitavelmente reduzidas. A subestimativa das equações FAS foi sempre mais pronunciada nos indivíduos com DM e com o uso de cistatina C. Dessa forma, são necessários mais estudos para o desenvolvimento de melhorias na mensuração dos biomarcadores e também ajustes adicionais nas equações, no que diz respeito às influências de idade, gênero e etnia e presença de DM. Para um futuro breve, não somente um ou dois biomarcadores serão usados nas equações de TFG, mas sim vários, até centenas, conforme têm sugerido

os promissores estudos de metabolômica, de forma a melhorar a precisão da TFG para detecção mais acurada da DRD.