

ARTIGO ORIGINAL



Validação das equações para estimativa da função renal com e sem ajuste por raça/cor em adultos brasileiros (ELSA-Brasil)

Validation of equations to estimate kidney function with and without adjustment by race/color in Brazilian adults (ELSA-Brazil)

Wagner Luis da Cruz Almeida^{I,II} , Sandhi Maria Barreto^{III} ,
Pedro Guatimosim Vidigal^{IV} , José Geraldo Mill^{II,V} 

^IUniversidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Departamento do Medicamento – Salvador (BA), Brasil.

^{II}Universidade Federal do Espírito Santo, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva – Vitória (ES), Brasil.

^{III}Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento Medicina Social e Preventiva, Hospital das Clínicas/Ebserh – Belo Horizonte (MG), Brasil.

^{IV}Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Propedêutica Complementar – Belo Horizonte (MG), Brasil.

^VUniversidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências Fisiológicas – Vitória (ES), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a acurácia e a concordância entre o *clearance* de creatinina (CICr) medido na urina de 12 h e a taxa de filtração glomerular (TFG) calculada pelas fórmulas *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD-4) e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), com e sem ajuste por raça/cor. **Métodos:** Foram usados dados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), em adultos (35–74 anos) de ambos os sexos. A creatinina sérica foi medida no sangue em jejum e a creatinina urinária foi medida na urina de 12 h coletada no período noturno. A concordância entre o CICr e a TFG calculada pelas fórmulas foi analisada pelo método de Bland-Altman. Análise de variância (ANOVA) de uma via com fator raça/cor foi usada para comparar médias do CICr e da TFG calculadas com e sem ajuste por raça/cor. A significância estatística foi aceita para $p < 0,05$.

Resultados: Dos 15.105 participantes do ELSA-Brasil, 12.813 tiveram a coleta urinária de 12 h validada. Os diagramas de Bland-Altman mostraram que as fórmulas e o CICr concordam entre si e têm melhor acurácia para TFG < 90 mL/min/1,73m², e que o ajuste por raça/cor aumenta a dispersão dos dados. Nessa faixa, a ANOVA de uma via do CICr com fator raça/cor mostrou semelhança entre grupos ($p = 0,27$). **Conclusão:** MDRD-4 e CKD-EPI são fórmulas adequadas para rastreamento da doença renal crônica na população brasileira, sendo desnecessário o ajuste por raça/cor para o uso desses instrumentos, uma vez que a introdução do ajuste tanto em pretos quanto em pretos e pardos diminuiu a acurácia dos métodos.

Palavras-chave: Taxa de filtração glomerular. Doença renal crônica. Testes de função renal. Creatinina.

AUTOR CORRESPONDENTE: Wagner Luis da Cruz Almeida. Travessa Chácara Mirineu, 200, casa 5, Condomínio Villa Paradiso, CEP 47071-776, Feira de Santana (BA), Brasil. E-mail: wcalmeidapai@gmail.com

CONFLITO DE INTERESSES: nada a declarar

COMO CITAR ESSE ARTIGO: Almeida WLC, Barreto SM, Vidigal PG, Mill JG. Validação das equações para estimativa da função renal com e sem ajuste por raça/cor em adultos brasileiros (ELSA-Brasil). Rev Bras Epidemiol. 2023; 26: e230057. <https://doi.org/10.1590/1980-549720230057.2>

Esse é um artigo aberto distribuído sob licença CC-BY 4.0, que permite cópia e redistribuição do material em qualquer formato e para qualquer fim desde que mantidos os créditos de autoria e de publicação original.

Recebido em: 12/04/2023

Revisado em: 29/07/2023

Aceito em: 01/08/2023



INTRODUÇÃO

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

O indicador laboratorial mais acessível para o diagnóstico da DRC é a taxa de filtração glomerular (TFG), que expressa a quantidade estimada de néfrons funcionais⁴. O avanço da idade induz decréscimo de, aproximadamente, 6% da capacidade renal filtrante por década de vida. Essa perda pode ser acelerada por doenças crônicas, tais como hipertensão arterial e *diabetes mellitus*⁵. Atua mente, são considerados portadores de DRC os adultos com TFG persistente inferior a 60 mL/min/1,73 m²^{6,7}.

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

Apesar de a creatinina ser detectada por um método acessível¹¹, sua concentração sérica é afetada pelo metabolismo muscular e hepático, tornando inadequada a mera associação entre SCr e função renal. Mesmo considerando a secreção tubular do metabólito¹², a *clearance* de creatinina endógena (ClCr) tem sido comumente utilizado na medida da TFG¹³. Para a quantificação do ClCr, além dos dados de creatinina no soro e urina, é necessária a medição do fluxo urinário obtido pelo volume produzido em um intervalo de tempo conhecido¹³.

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

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

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

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

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

Onde:

C=141, exceto em pretos, em que C=163; e $\alpha = -0.411$, para SCr <0,9 mg/dL, ou $\alpha = -1.209$, para SCr ≥0,9 mg/dL.

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

Onde:

C=144, exceto em pretos, em que C=166; e $\alpha = -0.329$, para SCr <0,7 mg/dL, ou $\alpha = -1.209$, para SCr ≥0,7 mg/dL.

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

Apesar do uso difundido de MDRD-4 e CKD-EPI na população geral^{18,19,22}, não há estudos rigorosos em amostra robusta da população brasileira comparando a TFG medida pelo ClCr com a TFG estimada por essas equações (TFG_{MDRD} e TFG_{CKD-EPI}). Ademais, as duas equações empregam um multiplicador de correção por raça/cor que tem sido objeto de críticas, especialmente em países de população altamente miscigenada, tal como a brasileira.

O objetivo deste trabalho foi verificar a acurácia das equações MDRD-4 e CKD-EPI na estimativa da TFG em amostra robusta da população brasileira por meio da concordância com o ClCr calculado da urina de 12 h. Além disso, verificou-se a adequação do ajuste por raça/cor nessas equações, para avaliar a sua aplicabilidade na população brasileira.

MÉTODOS

ELSA-Brasil: recrutamento de participantes

Neste estudo, foram usados dados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), empregando dados sociodemográficos, antropométricos, clínicos e laboratoriais. O ELSA-Brasil é um estudo de coorte multicêntrico envolvendo 15.105 servidores públicos voluntários, ativos ou aposentados de ambos os sexos, com idade compreendida entre 35 e 74 anos na linha de base (2008–2010)²³. O recrutamento foi feito em cinco universidades públicas (Universidade Federal do Rio Grande do Sul — UFRGS, Universidade de São Paulo — USP-SP, Universidade Federal de Minas Gerais — UFMG, Universidade Federal do Espírito Santo — UFES e Universidade Federal da Bahia — UFBA) e em uma instituição pública de pesquisa (Fiocruz/RJ). O tamanho amostral se baseou na estimativa de incidência de

diabetes mellitus tipo 2 e infarto agudo do miocárdio na população brasileira^{23,24}. Após divulgação nas instituições, 76% dos participantes se voluntariaram ao projeto e os demais foram recrutados ativamente para o preenchimento de cotas e formação de subgrupos igualitários por sexo, faixa etária e escolaridade, visando construir uma amostra robusta refletindo a diversidade demográfica da população brasileira²⁴. Todos os Comitês de Ética em Pesquisa das instituições participantes aprovaram o ELSA-Brasil e todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido²⁵.

Na linha de base do ELSA foi prevista uma coleta urinária noturna de 12 h para todos os participantes. Neste artigo, os dados foram analisados após exclusão de participantes que não coletaram a amostra urinária em 12 h ou cuja coleta não foi validada segundo os critérios descritos adiante.

Coleta de dados

Os dados sociodemográficos foram coletados por entrevistadores devidamente treinados e certificados, conforme descrito anteriormente^{26,27}. A variável raça/cor foi obtida por autodeclaração entre as opções: brancos, pretos, pardos, asiáticos, ameríndios e "não declaração"; as três últimas opções foram agrupadas na categoria "outros". Alguns dados de estilo de vida e histórico clínico (doenças crônicas não transmissíveis — DCNTs), coletados a partir das respostas aos questionários do ELSA, foram observados neste estudo principalmente para facilitar a compreensão de eventuais resultados inesperados e *outliers*. As variáveis peso, estatura e pressão arterial foram obtidas conforme métodos já publicados²⁸.

Exames clínicos e laboratoriais

Todos os exames laboratoriais, condutas e procedimentos foram rigorosamente padronizados, de acordo com normas internacionais, e fizeram parte de um conjunto de manuais específicos do ELSA-Brasil. Todos os executantes foram treinados e certificados nos procedimentos e nas rotinas do estudo²⁶.

Sangue venoso foi coletado por venopunção no antebraço em jejum de 10–14h, com processamento local para separação do soro e posterior armazenamento a -80°C para envio ao Laboratório Central do ELSA (Hospital Universitário da USP/SP), onde foram realizadas análises de creatinina, glicose, colesterol total e frações, triglicerídeos, entre outras²⁹.

A coleta urinária de 12 h no período noturno foi feita na véspera dos exames e todos os participantes receberam instruções detalhadas sobre o procedimento. A última eliminação de urina deveria ser feita o mais próximo possível das 19 h. A partir desse momento, toda a urina produzida deveria ser coletada em um frasco estéril, com volume de 2 L, sendo recomendada a realização da última coleta o mais próximo possível de 12 h após a último esvaziamento urinário sem coleta^{24,28,29}. Toda a urina coletada era entregue na chegada do participante ao Centro de Pesquisa, junto ao

diário contendo os horários exatos de início e fim de coleta. O volume urinário total foi medido em proveta graduada com precisão de 10 mL e ajustado para 12 h por interpolação, e o fluxo urinário calculado pela razão entre o volume urinário (mL) e o tempo de coleta (min). Uma alíquota de 5 mL foi separada, congelada a -80°C, e encaminhada para o Laboratório Central para as dosagens de creatinina, sódio, potássio e albumina. A dosagem de creatinina foi realizada pelo método de Jaffé¹¹.

Foram validadas as urinas com coleta entre 10 h e 14 h, com volume superior a 250 mL, sem relato de perda conforme anotação do diário e com excreção de creatinina ajustada para 12 h que estivesse no intervalo de 7,2 a 16,8 mg/kg para homens e de 5,4 a 12,6 mg/kg para mulheres³⁰. O ClCr foi calculado multiplicando-se o fluxo urinário (mL/min) pela razão entre as concentrações de creatinina (mg/dL) na urina e no soro, com ajuste para 1,73m² de superfície corporal calculada pela fórmula de Du Bois e Du Bois³¹.

A TFG também foi calculada para cada participante segundo as equações MDRD-4 e CKD-EPI. Com o intuito de testar a acurácia das fórmulas com ou sem ajuste por raça/cor, foram criadas sete variáveis de TFG englobando o ClCr e cada uma das equações:

- ajustadas somente para pretos;
- ajustadas para pretos e pardos;
- sem ajustes.

Análise estatística

Os dados foram expressos como média e desvio padrão (DP) para variáveis contínuas ou como proporções e percentagens nas contagens. Testes de Kolmogorov-Smirnov e de Levene foram utilizados para avaliar a normalidade e a homogeneidade de variâncias, respectivamente. Foram realizados procedimentos *bootstrapping* com mil reamostragens para um intervalo de confiança (IC) de 95%, com uso do método *Bias Correct Accelerated* (BCa), visando corrigir eventual distribuição não paramétrica dos dados³². A análise de variância (ANOVA) de uma via com ajuste de Welch para o fator raça/cor foi empregada na análise de subgrupos por cor da pele (em face à heterogeneidade de variâncias e grande diferença de tamanho entre subgrupos)³³.

A análise de concordância entre o ClCr, a TFG_{MDRD} e a TFG_{CKD-EPI} foi feita pelo diagrama de Bland-Altman³⁴. Nessa análise, dois métodos de medida da mesma variável são considerados concordantes entre si quando as diferenças entre eles se concentram no intervalo de $\pm 1,96DP$ em relação à média das diferenças. Essa média é o ponto central do intervalo de concordância (ICc), que tem os valores de $\pm 1,96DP$ como limites. Considerando a faixa de TFG que sinaliza quadros preliminares de DRC³, os dados também foram analisados no subgrupo com TFG <90 mL/min/1,73m².

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

RESULTADOS

Dos 15.105 participantes da linha de base do ELSA-Brasil (2008–2010), 2.292 deixaram de realizar a coleta de urina em 12 h ou não atenderam a, pelo menos, um dos critérios de validação da coleta, totalizando 12.813 voluntários com coleta validada (Tabela 1 do Material Suplementar), sendo a maioria do sexo feminino (53,3%). Todos os participantes estavam na faixa etária de 35-74 anos, com média de idade de 52±9 anos, sem diferença entre sexos ($p>0,05$). Em relação à raça/cor autorreferida, 52,4% ($n=6.714$) se declararam brancos; 27,4% ($n=3.510$), pardos; 15,4% ($n=1.973$), pretos; e 3,6% ($n=616$), outros. Tendo em vista a procedência da amostra, a maioria dos participantes tinha escolaridade elevada (ensino superior = 53,7% e ensino médio completo = 34%). A proporção de participantes com sobrepeso³⁵ e obesidade³⁵ foi de, respectivamente, 41,2 e 21,1%, e a proporção de indivíduos com baixo peso foi inferior a 1%³⁵. Havia ainda 35,2% de hipertensos³⁶ e 19,1% de diabéticos³⁷.

As médias de ClCr, TFG_{MDRD} e TFG_{CKD-EPI} estão expressas na Tabela 1. Na análise de subgrupos por sexo, foi detectada diferença estatisticamente significativa em todas as estimativas por fórmulas ($p<0,05$), e no caso do ClCr, o teste *t* de Student demonstrou igualdade entre médias [$t(12813)=0,58$; $p=0,45$]. Foi observado que as duas fórmulas subestimam o ClCr médio; CKD-EPI tem resultados, em média, um pouco mais próximos do referencial.

Avaliando todas as séries de dados de TFG, não houve aderência à normalidade no teste de Kolmogorov-Smirnov ($p<0,05$), tampouco homogeneidade de variâncias pelo teste de Levene. Dessa maneira, para a análise de subgrupos por raça/cor, optou-se pela técnica de *Bootstrapping* com mil reamostragens e uso da BCa. Por outro lado, tais subgrupos tinham tamanhos muito diferentes entre si, e, por isso, utilizou-se ANOVA de uma via com ajuste de Welch (Tabela 2).

Resumidamente, no conjunto completo dos dados não houve semelhança entre as variâncias dos grupos por raça/cor, considerando cada modalidade de expressão da

TFG ($p<0,01$ em todos os casos). Outra ANOVA de Welch com os mesmos parâmetros e reamostragens foi realizada em amostra reduzida, somente com os dados de ClCr inferiores a 90 mL/min/1,73m² ($n=3.896$). Dessa vez, foi observada uma semelhança significativa entre os grupos por raça/cor no ClCr [Welch $F(3,3893)=1,30$; $p=0,27$]. Por outro lado, as variâncias nos subgrupos foram expressivamente menores para TFG_{MDRD} e TFG_{CKD-EPI} quando o ajuste por raça/cor foi ignorado, tanto na amostra completa [(MDRD-Welch $F=13,02$ sem ajuste (355,86 com ajuste em pretos); CKD-EPI – Welch $F=11,74$ sem ajuste (954,19 com ajuste em pretos)] quanto na amostra reduzida [MDRD-Welch $F=13,17$ sem ajuste (71,38 com ajuste em pretos); CKD-EPI – Welch $F=10,63$ sem ajuste (253,24 com ajuste em pretos)].

Os gráficos de concordância entre o ClCr e a TFG_{MDRD4} na amostra completa são apresentados na Figura 1 (A, B e C), na presença e na ausência de ajuste por raça/cor. Os diagramas de Bland-Altman indicam concordância aceitá-

Tabela 1. Dados da taxa de filtração glomerular medida no clearance de creatinina em 12 h e estimada pelas equações Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration e Modification of Diet in Renal Disease. ELSA-Brasil (2008–2010).

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

TFG: taxa de filtração glomerular; ClCr: clearance de creatinina; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; MDRD-4: *Modification of Diet in Renal Disease*. *sem ajuste; †com ajuste somente para pretos; ‡com ajuste somente para pretos e pardos.

Tabela 2. ANOVA de Welch com uma via^A e fator raça/cor da taxa de filtração glomerular medida no clearance de creatinina de 12 h e estimada por Modification of Diet in Renal Disease e Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. ELSA-Brasil (2008–2010).

	Amostra completa	n=12.813	TFG <90 mL/min/1,73m ²	n=3.896
Método	Welch F	p-valor	Welch F	p-valor
ClCr	43,74	<0,01	1,98	0,27
TFG _{MDRD-4} [*]	13,02	<0,01	13,17	<0,01
TFG _{MDRD-4} [†]	355,86	<0,01	71,38	<0,01
TFG _{MDRD-4} [‡]	950,30	<0,01	267,38	<0,01
TFG _{CKD-EPI} [*]	11,74	<0,01	10,63	<0,01
TFG _{CKD-EPI} [†]	954,19	<0,01	253,24	<0,01
TFG _{CKD-EPI} [‡]	2188,29	<0,01	701,94	<0,01

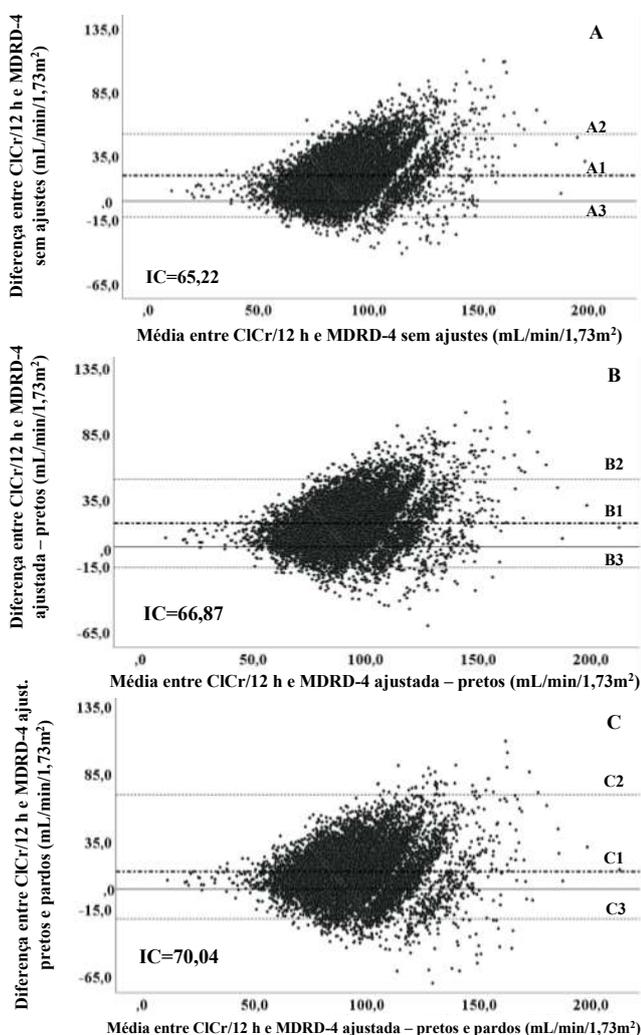
TFG: taxa de filtração glomerular; ClCr: clearance de creatinina; MDRD-4: *Modification of Diet in Renal Disease*; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; *sem ajuste; †com ajuste somente para pretos; ‡com ajuste somente para pretos e pardos; ^Acom bootstrapping de mil reamostragens e BCa.

vel entre o ClCr e a $\text{TFG}_{\text{MDRD-4}}$ visto que cerca de 95% das diferenças entre métodos em cada gráfico se concentram dentro dos limites de concordância ($\pm 1,96\text{DP}$ representado na legenda dos gráficos), com cerca de 5% de *outliers* ($n=597$ sem ajustes, 669 após ajustes em pretos e 671 após ajustes em pretos e pardos).

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

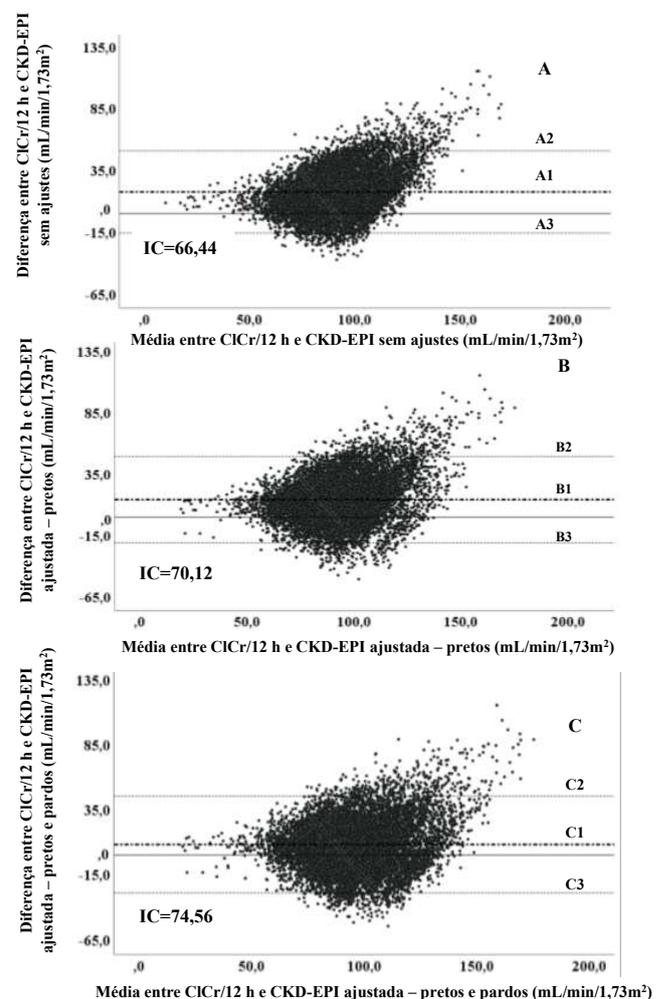
ainda que a quase totalidade dos *outliers* se situa em valores da TFG superiores a $90 \text{ mL/min/1,73m}^2$.

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



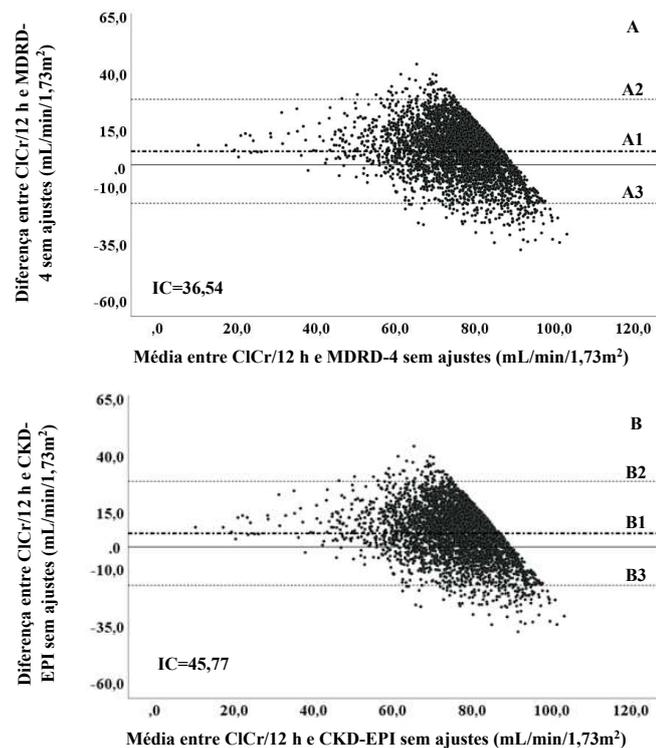
TFG: taxa de filtração glomerular; ClCr : clearance de creatinina; MDRD-4: *Modification of Diet in Renal Disease*; IC: intervalo de confiança; A1, B1, C1: médias das diferenças entre ClCr versus MDRD-4; A2, B2, C2, A3, B3, C3: limites dos intervalos de concordância.

Figura 1. Concordância taxa de filtração glomerular medida em urina de 12 h e estimada por *Modification of Diet in Renal Disease* na amostra completa. ELSA-Brasil (2008-2010).



TFG: taxa de filtração glomerular; ClCr : clearance de creatinina; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; IC: intervalo de confiança; A1, B1, C1: médias das diferenças entre ClCr versus CKD-EPI; A2, B2, C2, A3, B3, C3: limites dos intervalos de concordância.

Figura 2. Concordância taxa de filtração glomerular medida em urina de 12 h e estimada por *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* na amostra completa. ELSA-Brasil (2008-2010).



TFG: taxa de filtração glomerular; MDRD-4: Modification of Diet in Renal Disease; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; C1Cr: clearance de creatinina; IC: intervalo de confiança; A1, B1: médias das diferenças; A2, B2, A3, B3: limites dos intervalos de concordância

Figura 3. Concordância entre a taxa de filtração glomerular medida em urina de 12 h e estimada por *Modification of Diet in Renal Disease*; e por *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* sem ajustes por cor da pele com dados de *clearance* de creatinina <90 mL/min/1,73m². ELSA-Brasil (2008–2010).

DISCUSSÃO

Os diagramas de Bland-Altman constituem um poderoso instrumento de comparação entre dois diferentes métodos de medida da mesma variável^{38,39}. Neste estudo, a análise de Bland-Altman sugere que as fórmulas concordam entre si, principalmente em valores de C1Cr <90 mL/min/1,73m² (limítrofe para os estágios iniciais de DRC), independentemente da correção por raça/cor. Entendendo que as condutas e os encaminhamentos dos pacientes são alterados na prática clínica conforme o seu enquadramento em determinado estágio da DRC por meio da TFG^{3,7}, o desempenho satisfatório das equações em TFG reduzida é essencial para o seu emprego como ferramenta de rastreamento da DRC na população geral, especialmente na atenção primária na qual essa investigação é normalmente iniciada¹⁹.

Ainda sobre os diagramas de Bland-Altman, a identificação dos *outliers* sinalizou que estes apresentaram índice de massa corporal (IMC) muito baixo e/ou valores de SCr muito elevados. Entretanto, o percentual de *outliers* foi relativamente pequeno e concentrado principalmente

nas faixas mais elevadas de TFG, não afetando as análises mais importantes. Os gráficos também sugerem que as fórmulas apresentam boa validade para o subgrupo com função renal altamente comprometida (C1Cr <60 mL/min/1,73m²).

MDRD-4 e CKD-EPI foram desenvolvidas e validadas primeiramente em populações do hemisfério Norte, e têm sido empregadas em diversos países com padrões diferentes de ancestralidade. Na constituição corpórea, é fato que indivíduos de pele negra tendem a apresentar maior massa muscular, resultando em níveis superiores de SCr. Em populações muito miscigenadas como a brasileira, em que é alta a prevalência de indivíduos com forte ancestralidade africana (pretos e pardos)⁴⁰⁻⁴², o questionamento em relação ao ajuste das equações em função da raça/cor é um quesito de suma importância⁴³. Conforme visto em outros trabalhos, já existe o entendimento de que essa correção deveria ser abolida⁴⁴. Entretanto, não há na literatura estudo robusto nesse sentido feito na população brasileira, sinalizando que até aqui essa recomendação é empírica, carecendo de comprovação factual que foi obtida com o presente estudo.

Analisando a amostra completa, a ANOVA de uma via (com o fator cor da pele) das equações MDRD-4 e CKD-EPI demonstrou que a correção por raça/cor em pretos aumentou a variância entre grupos, sugerindo diminuição da acurácia das fórmulas, que foi ainda mais comprometida quando o ajuste foi aplicado também em pardos. No subgrupo com TFG abaixo de 90 mL/min/1,73m², o mesmo modelo de ANOVA demonstrou semelhança estatisticamente significativa entre os grupos por raça/cor para o C1Cr, além de maior homogeneidade das variâncias nas fórmulas MDRD-4 e CKD-EPI sem ajustes, em comparação às versões ajustadas. Resumidamente, o emprego do fator de correção aumentou a dispersão dos dados, prejudicando a homogeneidade das variâncias entre os grupos por raça/cor. Mesmo ponderando as limitações do método fotolorimétrico para detecção da creatinina¹¹, a ANOVA do C1Cr sugere de modo inequívoco que não há diferenças significativas no metabolismo da creatinina que justifiquem um tratamento diferencial entre indivíduos quanto ao quesito cor da pele.

Observando-se que a aplicação do ajuste por raça/cor incrementa valor calculado pelas fórmulas em torno de 20%, fica claro o prejuízo ao diagnóstico da DRC em indivíduos de pele negra, quer seja pela geração de falsos positivos, quer seja por erros no enquadramento em determinado estágio de DRC. Resultados já publicados do ELSA-Brasil sugerem a supressão dos ajustes por raça/cor para MDRD e CKD-EPI pela falta de evidência de impacto dessa variável na SCr⁴³. Adicionalmente, a imprecisão da determinação da raça/cor (autodeclaração ou observação subjetiva do profissional de saúde)⁴⁵ aumenta ainda mais o risco de erros de diagnóstico e estadiamen-

to da DRC, principalmente entre os pardos. Comparando as médias de valores de TFG medidos e estimados e tomando o ClCr como referencial, observa-se que as duas fórmulas subestimam a TFG; a CKD-EPI se aproxima um pouco mais do ClCr, independentemente do ajuste por cor da pele.

A confiabilidade e a abrangência deste estudo merecem destaque. A população amostral do ELSA-Brasil é bastante expressiva, contando tanto com adultos sadios quanto com portadores de morbidades frequentemente encontradas na população geral, tais como: obesidade, diabetes, hipertensão, dislipidemias e DRC, entre outras²⁴, garantindo uma amostra de boa semelhança com a população brasileira da mesma faixa etária^{2,42}. Destaca-se, sobretudo, o elevado rigor metodológico visando à máxima qualidade dos dados obtidos.

Este trabalho tem algumas limitações. Conforme esperado em estudos desta natureza, problemas na coleta urinária de 12 h levaram a uma perda de cerca de 15% dos participantes, a maioria deles (cerca de 60%) por não atender aos critérios de excreção de creatinina ajustada pelo peso corporal. A coleta no período noturno visou reduzir essas perdas quando comparadas a outros estudos com coleta urinária de 24 h⁴⁶. Cabe destacar que um trabalho prévio realizado em nosso grupo de pesquisa mostrou similaridade entre o ClCr medido na coleta urinária de 12h noturna e a de 24 h¹⁵. Assim, a amostra final foi suficientemente robusta para subanálises a despeito das perdas. Ademais, essas perdas não levaram a viés de amostragem, ou seja, as características sociodemográficas do grupo excluído não diferiram em relação ao grupo incluído nesta análise. Outra limitação foi que a variável raça/cor foi obtida por autodeclaração, cuja resultante depende muito do contexto local⁴⁵, o que pode gerar distorções em um estudo multicêntrico, como o ELSA-Brasil. Porém, a caracterização sociodemográfica da amostra sinaliza que a proporção de distribuição por raça/cor na amostra foi semelhante aos dados da população geral brasileira⁴².

Em face aos resultados e considerando as limitações, conclui-se neste trabalho que, na população estudada, as equações MDRD-4 e CKD-EPI mostraram bom desempenho na estimativa da TFG concordando com o ClCr, sendo válidas para estimativa da filtração glomerular no contexto clínico. A acurácia das fórmulas para estimar o ClCr foi maior para filtração glomerular <90 mL/min/1,73m², sinalizando a sua utilidade no rastreamento da DRC em estágios iniciais e no acompanhamento de pacientes com DRC mais avançada. Por fim, os dados sugerem fortemente que o ajuste das equações pela cor da pele é desnecessário, dada a inexistência de diferença significativa mediada por raça/cor na excreção de creatinina. O ajuste também é desaconselhável por aumentar a dispersão dos dados, o que reduz a acurácia presumida das fórmulas.

REFERÊNCIAS

1. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395(10225): 709-33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
2. Marinho AWGB, Penha AP, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad Saúde Colet* 2017; 25(3): 379-88. <https://doi.org/10.1590/1414-462X201700030134>
3. Kidney Disease. Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *KDIGO* 2013; 3(1): 1-150.
4. Rahn KH, Heidenreich S, Brückner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens* 1999; 17(3): 309-17. <https://doi.org/10.1097/00004872-199917030-00002>
5. Kanzaki G, Tsuboi N, Shimizu A, Yokoo T. Human nephron number, hypertension, and renal pathology. *Anat Rec (Hoboken)* 2020; 303(10): 2537-43. <https://doi.org/10.1002/ar.24302>
6. Vidal-Petiot E, Flamant M. Measurement and estimation of glomerular filtration rate. *Néphrol Ther* 2017; 13(7): 560-8. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.10.001>
7. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(Supl 2): S12-154. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.12.005>
8. Smith HW. The reliability of inulin as a filtration marker. In: Smith HW. *The kidney: structure and function in health and disease*. Oxford: Oxford University Press; 1951. p. 231-8.
9. Salgado JV, Neves FA, Bastos MG, França AK, Brito DJ, Santos EM, et al. Monitoring renal function: measured and estimated glomerular filtration rates - a review. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43(6): 528-36. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2010007500040>
10. Horio M. Assessment of renal function – up-to-date. *Clinic All-Round* 2006; 55: 1203-8.
11. Delanghe JR, Speeckaert MM. Creatinine determination according to Jaffe – what does it stand for? *NDT Plus* 2011; 4(2): 83-6. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfq211>
12. Suchy-Dacey AM, Laha T, Hoofnagle A, Newitt R, Sirich TL, Meyer TW, et al. Tubular acretion in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(7): 2148-55. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014121193>
13. Shabaz H, Gupta M. *Creatinine clearance*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020.
14. Côté AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(6): 625.e1-625.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.06.009>
15. Silva ABT, Molina MDCB, Rodrigues SL, Pimentel EB, Baldo MP, Mill JG. Correlação entre a depuração plasmática de creatinina utilizando urina coletada durante 24 horas e

- 12 horas. *Braz J Nephrol* 2010; 32(2): 2148-55. <https://doi.org/10.1590/S0101-28002010000200005>
16. Jędrusik P, Symonides B, Gaciong Z. Estimation of 24-hour urinary sodium, potassium, and creatinine excretion in patients with hypertension: can spot urine measurements replace 24-hour urine collection? *Pol Arch Intern Med* 2019; 129(7-8): 506-15. <https://doi.org/10.20452/pamw.14872>
17. Musso CG, Álvares-Gregori J, Jauregui J, Macías-Núñez JF. Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review. *Int Urol Nephrol* 2016; 48(7): 1105-10. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1276-1>
18. Bastos MG, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *Braz J Nephrol* 2011; 33(1): 93-108. <https://doi.org/10.1590/S0101-28002011000100013>
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [acessado em 15 jul. 2023]. Disponível em https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_clinicas_cuidado_paciente_renal.pdf
20. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145(4): 247-54. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004>
21. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro 3rd AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604-12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
22. Malta DC, Machado IE, Pereira CA, Figueiredo AW, Aguiar LK, Almeida WS, et al. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol* 2019; 22(Suppl 2): E190010. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190010.supl.2>
23. Aquino EML, Araujo MJ, Almeida MCC, Conceição P, Andrade CR, Cade NV, et al. Recrutamento de participantes no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto. *Rev Saúde Pública* 2013; 47(Suppl 2): 10-8. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003953>
24. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol* 2012; 175(4): 315-24. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr294>
25. Aquino EML, Vasconcellos-Silva PR, Coeli CM, Araújo MJ, Santos SM, Figueiredo RC, et al. Aspectos éticos em estudos longitudinais: o caso do ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública* 2013; 47(Suppl 2): 19-26. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003804>
26. Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, et al. Rotinas de organização de exames e entrevistas no centro de investigação ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública* 2013; 47(Supl 2): 37-47. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003780>
27. Chor D, Alves MGM, Giatti L, Cade NV, Nunes MA, Molina MDCB, et al. Questionário do ELSA-Brasil: desafios na elaboração de instrumento multidimensional. *Rev Saude Publica* 2013, 47(Supl 2): 27-36. <https://doi.org/10.1590/s0034-8910.2013047003835>
28. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et al. Aferições e exames clínicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública* 2013; 47(Supl 2): 54-62. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003851>
29. Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, et al. Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública* 2013; 47(Supl 2): 63-71. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003807>
30. Forbes GB, Bruning GJ. Urinary creatinine excretion and lean body mass. *Am J Clin Nutr* 1976; 29(12): 1359-66. <https://doi.org/10.1093/ajcn/29.12.1359>
31. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known 1916. *Nutrition* 1989; 5(5): 303-11; discussion 312-3. PMID: 2520314
32. Haukoos JS, Lewis RJ. Advanced statistics: bootstrapping confidence intervals for statistics with “difficult” distributions. *Acad Emerg Med* 2005; 12(4): 360-5. <https://doi.org/10.1197/j.aem.2004.11.018>
33. Field A. *Discovering statistics using SPSS*. Londres: SAGE; 2018
34. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 327(8476): 307-10. PMID: 2868172
35. World Health Organization. Global Health Observatory data repository. Overweight and obesity 2016 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [acessado em 6 mar. 2023]. Disponível em: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en
36. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(3): Supl. 3
37. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 Supl 1: S81-90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
38. Fredmann LS, Commins JM, Moler JE, Willett W, Tinker LF, Subar AF, et al. Pooled results from 5 validation studies of dietary self-report instruments using recovery biomarkers for potassium and sodium intake. *Am J Epidemiol* 2015; 181(7): 473-87. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu325>
39. Krouwer JS, Cembrowski GS. A review of standards and statistics used to describe blood glucose monitor performance. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4(1): 75-83. <https://doi.org/10.1177/193229681000400110>
40. Szwarcwald CL, Malta DC, Pereira CA, Vieira MLPV, Conde WL, Souza Jr. PRB, et al. Pesquisa nacional de

- saúde no Brasil: concepção e metodologia de aplicação. *Ciênc Saúde Coletiva* 2014; 19(2): 333-42. <https://doi.org/10.1590/1413-81232014192.14072012>
41. Theme Filha MM, Souza Júnior PRB, Damascena GN, Szwarcwald CL. Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e associação com autoavaliação de saúde: Pesquisa Nacional de Saúde-2013. *Rev Bras Epidemiol* 2015; 18(Supl. 2): 83-96. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500060008>
42. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010: características da população e dos domicílios – resultados do universo. Rio de Janeiro: IBGE; 2010
43. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brazil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health* 2016; 70(4): 380-9. <https://doi.org/10.1136/jech-2015-205834>
44. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med* 2021; 385(19): 1737-49. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102953>
45. Chor D, Pereira A, Pacheco AG, Santos RV, Fonseca MJM, Schmidt MI, et al. Context-dependence of race self-classification: results from a highly mixed and unequal middle-income country. *PLoS One* 2019; 14(5): e0216653. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216653>
46. Molina MDCB, Cunha RS, Herkenhoff FL, Mill JG. Hipertensão arterial e consumo de sal em população urbana. *Rev Saúde Pública* 2003; 37(6): 743-50.

ABSTRACT

Objective: To evaluate accuracy and agreement between creatinine clearance (CrCl) measured in 12-h urine and glomerular filtration rate (GFR) calculated by the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4) and the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formulas, with and without adjustment for race/color. **Methods:** Baseline data from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil) in adults (35-74 years of age) of both genders were used. Serum creatinine was measured in fasting blood and urinary creatinine was measured in an overnight 12-h urine collect. The agreement between CrCl and the calculated GFR was analyzed by the Bland-Altman method. One-way analysis of variance (ANOVA) with race/color factor was used to verify differences between means of CrCl and GFR with and without correction for race/color. Statistical significance was accepted for $p < 0.05$. **Results:** From 15,105 participants in the ELSA-Brazil, 12,813 had a validated urine collect. The Bland-Altman diagrams showed that formulas and CrCl agree with each other with a better accuracy for GFR $< 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$. The adjustment by race/color increased data dispersion. In this range, one-way ANOVA of CrCl with race/color factor showed similarity between groups ($p = 0.27$). **Conclusion:** MDRD-4 and CKD-EPI are useful formulas for screening cases of chronic kidney disease, and correction by race/color, only in blacks or in black and brown subjects, proved to be unnecessary and reduced the reliability of the equations.

Keywords: Glomerular filtration rate. Chronic kidney diseases. Kidney function tests. Creatinine.

AGRADECIMENTOS: Os autores agradecem à equipe e aos participantes do ELSA-Brazil por suas importantes contribuições. O estudo foi apoiado pelo Ministério da Saúde (Decit) e pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (FINEP/CNPq).

ASPECTOS ÉTICOS: O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições participantes, conforme protocolos a seguir: Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) – protocolo nº 0017.1.069.000-06027/06. Aprovado em 26/05/2006. Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) – protocolo nº 0058.0.011.000-07343/06. Aprovado em 18/09/2006. Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) – protocolo nº 0016.1.198.000-06 669/06. Aprovado em 22/05/2006. Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) – protocolo nº 0186.1.203.000-06186/06. Aprovado em 21/06/2006. Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências de Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) – aprovado via Resolução nº 041/06 – CEP/CCS em 31/05/2006. Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) – protocolo nº 0017.1.069.000-06194/06. Aprovado em 15/05/2006.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Almeida, W. L. C.: Conceituação, Escrita – primeira redação, Investigação, Metodologia, Software, Validação. Barreto, S. M.: Escrita – revisão e edição, Obtenção de financiamento, Visualização. Vidigal, P. G.: Escrita – revisão e edição, Obtenção de financiamento, Visualização. Mill, J. G.: Administração do projeto, Análise formal, Curadoria de dados, Escrita – revisão e edição, Obtenção de financiamento, Recursos, Supervisão, Visualização.

FONTE DE FINANCIAMENTO: a linha de base do ELSA-Brazil foi financiada pelo Ministério da Saúde do Brasil (Departamento de Ciência e Tecnologia) e pelo Ministério da Ciência e Tecnologia do Brasil (Financiadora de Estudos e Projetos e Conselho Nacional de Pesquisa do CNPq) – Números dos processos por estado: 01 06 0010-00 RS, 01 06 0212-00 BA, 01 06 0300-00 ES, 01 06 0278-00 MG, 01 06 0115-00 SP, 01 06 0071-00 RJ.



© 2023 | A *Epidemiologia* é uma publicação da

Associação Brasileira de Saúde Coletiva - ABRASCO