



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Camila Modesto Nacife Adame

**Estimativa do ritmo de filtração glomerular em pacientes obesos: análise comparativa entre fórmulas**

Maceió  
2021

CAMILA MODESTO NACIFE ADAME

**Estimativa do ritmo de filtração glomerular em pacientes obesos: análise comparativa entre fórmulas**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Alagoas – UFAL, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Epidemiologia, Fisiopatologia e Terapêutica em Ciências Médicas

Orientador: Prof. Dr. Flávio Teles de Farias Filho

Maceió  
2021

**Catálogo na fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**  
Bibliotecária: Lívia Silva dos Santos – CRB-4 – 1670

A193e Adame, Camila Modesto Nacife.

Estimativa do ritmo de filtração glomerular em pacientes portadores de obesidade: análise comparativa entre fórmulas / Camila Modesto Nacife Adame. – 2021.

78 f.:il.

Orientador: Flávio Teles de Farias Filho.

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 65-70

Apêndice: 71-74

Anexos: 75-78

1. Obesidade – Doença. 2. Doença renal crônica. 3. Excesso de peso – Paciente – Doença. 4. Filtração glomerular. I. Título.

CDU: 616:612.39-056.257

## **Folha de Aprovação**

Camila Modesto Nacife Adame

Estimativa do ritmo de filtração glomerular em pacientes obesos: análise comparativa entre fórmulas

Dissertação submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Alagoas e aprovada em 26 de agosto de 2021.



---

**Flávio Teles de Farias Filho**

Universidade Federal de Alagoas/ Faculdade de Medicina  
Orientador

### **Banca Examinadora:**



---

**Michele Jacintha Cavalcante Oliveira**

Universidade Federal de Alagoas/Faculdade de Medicina  
Examinador interno



---

**Thiago Sotero Fragoso**

Universidade Federal de Alagoas/Faculdade de Medicina  
Examinador interno



---

**Valfrido Leão de Melo Neto**

Universidade Federal de Alagoas/Faculdade de Medicina  
Examinador interno

Eu gostaria de dedicar este sonho realizado aos meus pais, meus melhores amigos e incentivadores. São eles que me estendem a mão quando preciso, que me dão força quando fraquejo, que veem capacidade em mim quando eu mesma desconfio se consigo ir adiante; fazem-me quebrar as barreiras que por vezes me limitam e me propulsionam para ter a certeza de que nada é impossível para quem tem força de vontade. São eles que me incentivam a lutar contra a mediocridade de espírito, a ser uma pessoa correta, justa e uma excelente profissional. Pai, mãe, hoje o meu sentimento é de gratidão por vocês estarem sempre ao meu lado e por serem os pais mais incríveis que eu poderia ter. Quem dera se, por um descuido, Deus lhes fizessem eternos. Eu amo vocês infinitamente. Obrigada por tudo.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, que está sempre comigo e mantém minha fé inabalável;

Aos pacientes por terem aceitado participar deste projeto, contribuindo de maneira tão genuína para o avanço da ciência;

Ao meu marido, companheiro de vida, que está ao meu lado nos dias alegres e tristes, que me apoia e torna a caminhada mais leve. Ele que foi fundamental para a conclusão deste mestrado, por ser o melhor pai que nosso filho poderia ter; que está sempre de corpo e alma, dedicando-se a nossa família, o que me possibilita chegar ainda mais longe. Te amo, meu amor. Obrigada por tudo e por tanto;

Ao meu filho Arthur, que chegou em minha vida para colori-la, transbordá-la de amor e, assim, fazendo com que tudo fizesse sentido;

Ao meu orientador, Dr. Flávio Teles, por acreditar em mim, pela sua disponibilidade para compartilhar conhecimentos, sua calma e paciência;

A todos os professores que passaram pela minha vida e me tornaram uma professora, médica e ser humano melhor. Em especial ao meu mestre Ricardo Carneiro, professor excepcional da Universidade Federal Fluminense, que transformou a minha vida após ser sua residente.

*Você tem que olhar para a frente e pensar positivamente. Não deixe que os pensamentos negativos te dominem. Todo dia quando acordar agradeça a Deus por mais um dia de vida saudável. Se vierem pensamentos negativos: cante, assovie ou ouça uma bela canção. Quem canta seus males espanta. Você é feliz e tem um belo futuro.*

*Luiz Augusto Nacife de Almeida*

## RESUMO

**Introdução:** A obesidade e a Doença Renal Crônica (DRC) são dois graves problemas para a saúde pública mundial e caminham lado a lado, visto que a obesidade é um reconhecido fator de risco para o desenvolvimento e a progressão da DRC. A avaliação da função renal por meio da estimativa do Ritmo de Filtração Glomerular (RFG) é um desafio em pacientes portadores de obesidade, uma vez que há dados conflitantes sobre a acurácia das fórmulas atualmente disponíveis nesta população. **Objetivo:** Comparar diversas fórmulas utilizadas para estimar o RFG em indivíduos obesos em diferentes faixas de Índice de Massa Corpórea (IMC) e função renal, avaliar a influência do peso ideal e da área de superfície corpórea (ASC) sobre elas e comparar os resultados obtidos pelos cálculos com o *clearance* de creatinina na urina de 24h. **Métodos:** Estudo transversal e analítico realizado em um único centro de nefrologia com indivíduos maiores de 18 anos que possuíam diagnóstico de obesidade e diferentes graus de disfunção renal. Avaliou-se a medida direta do RFG pela depuração da creatinina em urina de 24h e o RFG estimado pela creatinina plasmática por diversas fórmulas, utilizando-se o peso atual, o peso ideal e a área de superfície corpórea calculada. Foram empregados o teste de correlação de Pearson, gráficos de Bland-Altman, curvas ROC. As medidas de viés, viés relativo (erro %), sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos, negativos e a acurácia foram calculadas para todas as fórmulas. Considerou-se significativo  $p < 0,05$ . As análises foram realizadas pelo programa SAS 9.4. **Resultados:** A amostra final foi composta por 45 pacientes, sendo 51,11% homens com média de idade de  $55,93 \pm 11,39$  anos; 66,67% hipertensos e 40% diabéticos. A média de IMC foi  $35,87 \pm 4,62$  kg/m<sup>2</sup>, sendo que a maioria foi composta por obesos grau I (48,89%). O RFG medido pela urina de 24h teve média de  $73,38 \pm 35,92$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. A fórmula que apresentou maior acurácia para os pacientes com obesidade grau I foi a SalazarPI (% de erro =  $2,30 \pm 33,92$ ) seguida da Cockcroft-GaultPI (% de erro =  $-2,84 \pm 32,76$ ). Para os portadores de obesidade grau II e III, a de maior acurácia foi a CKD-EPI (% de erro =  $3,84 \pm 41,79$ ) seguida de MDRD (% de erro =  $4,00 \pm 38,43$ ). Ao utilizar-se o peso ideal nas fórmulas Cockcroft-Gault, Sobh e Salazar, o RFG médio se aproximou mais da depuração de creatinina da urina de 24h. Na obesidade grau I Cockcroft-Gault, ajustado pelo peso ideal e pela ASC calculada, apresentaram menor viés do que a fórmula original. Nos graus de obesidade II e III, a fórmula de menor viés foi SalazarPI. Na faixa de RFG  $< 60$  ml/min, a fórmula de maior acurácia foi a Salazar. Ao utilizarmos o peso ideal nas fórmulas, houve um aumento da correlação de Pearson. **Conclusão:** Os resultados demonstram que, nesta amostra, o uso do peso ideal melhorou o desempenho de Cockcroft-Gault, sobretudo, na obesidade grau I. Nos graus mais avançados de obesidade, CKD-EPI e MDRD apresentaram as melhores *performances*.

**Palavras-chave:** obesidade; ritmo de filtração glomerular; área de superfície corpórea; peso ideal.



## ABSTRACT

**Introduction:** Obesity and Chronic Kidney Disease (CKD) are two relevant problems for public health worldwide. Obesity is a recognized risk factor for the development and progression of CKD. The assessment of renal function by estimating the Glomerular Filtration Rate (GFR) is a challenge in patients with obesity, as there are conflicting data on the accuracy of the formulas currently available in this population. **Objective:** Compare different formulas used to estimate the GFR in obese individuals in different ranges of Body Mass Index (BMI) and renal function, evaluate the influence of ideal body weight and body surface area (BSA) on them and compare the results obtained by the calculations with 24-hour urine creatinine clearance. **Methods:** Cross-sectional analytical study carried out in a single nephrology center, with individuals over 18 years old, who had a diagnosis of obesity and different degrees of renal dysfunction. Direct measurement of GFR by 24-hour urine creatinine clearance and estimated GFR from plasma creatinine by various formulas were evaluated, using current and ideal body weight and calculated body surface area. Pearson's correlation test, Bland-Altman graphs, ROC curves were used. Measures of bias, relative bias (error %), sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and accuracy were calculated for all formulas. It was considered significant  $p < 0.05$ . Analyzes were performed using the SAS 9.4 program. **Results:** The final sample consisted of 45 patients, 51.11% men, with a mean age of  $55.93 \pm 11.39$  years; 66.67% hypertensive and 40% diabetic. The mean BMI was  $35.87 \pm 4.62$  kg/m<sup>2</sup>, and the majority was composed of grade I obese individuals (48.89%). The GFR measured by 24-hour urine had a mean of  $73.38 \pm 35.92$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. The formula that showed greater accuracy for patients with grade I obesity was SalazarPI (% error =  $2.30 \pm 33.92$ ), followed by Cockcroft-GaultPI (% error =  $-2.84 \pm 32.76$ ). For patients with grade II and III obesity the most accurate was CKD-EPI (% error =  $3.84 \pm 41.79$ ) followed by MDRD (% error =  $4.00 \pm 38.43$ ). When using the ideal body weight in the Cockcroft-Gault, Sobh, and Salazar formulas, the mean GFR was closer to the 24-hour urine creatinine clearance. In grade I obesity Cockcroft-Gault adjusted for ideal body weight and calculated AUC showed less bias than the original formula. In obesity grades II and III, the formula with the least bias was SalazarPI. In the range of RFG  $< 60$  ml/min, the most accurate formula was Salazar. When using the ideal weight in the formulas there was an increase in the Pearson correlation. **Conclusion:** The results demonstrate that in this sample the use of ideal body weight improved Cockcroft-Gault performance, especially in grade I obesity. In more advanced grades of obesity CKD-EPI and MDRD showed the best performance.

**Keywords:** obesity; glomerular filtration rate; body surface area; ideal body weight.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma do estudo.....	41
Figura 2. Gráficos de dispersão entre os valores de RFG estimados pelas diferentes fórmulas e o <i>clearance</i> de creatinina na urina de 24h.....	46
Figura 3. Graus de viés das diferentes fórmulas na obesidade grau I.....	52
Figura 4. Graus de viés nas diferentes fórmulas na obesidade grau II e III.....	52
Figura 5. Graus de viés relativo (erro %) das diferentes fórmulas na obesidade grau I.....	54
Figura 6. Graus de viés relativo (erro %) das diferentes fórmulas na obesidade grau II e III....	54
Figura 7. Gráfico de Bland-Altman de SalazarPI na obesidade grau I.....	55
Figura 8. Gráfico de Bland-Altman de Cockcroft-GaultPI na obesidade grau I.....	56
Figura 9. Gráfico de Bland-Altman de CKD-EPI na obesidade grau II e III.....	56
Figura 10. Gráfico de Bland-Altman de MDRD na obesidade grau II e III.....	56
Figura 11. Curvas ROC das seis fórmulas que apresentaram melhor desempenho.....	59
Figura 12. Fluxograma da sequência de escolha das fórmulas com melhores desempenhos...60	60

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Exemplos de como a área de superfície corpórea afeta a interpretação do Ritmo de Filtração Glomerular (adaptado de CHANG <i>et al.</i> , 2018).....	32
Tabela 2 - As principais fórmulas para estimativa de RFG e suas características .....	36
Tabela 3 - Fórmulas utilizadas no estudo .....	39
Tabela 4 - Dados gerais da amostra .....	42
Tabela 5 - Valores do RFG com diferentes fórmulas de acordo com o grau de obesidade.....	43
Tabela 6 - Distribuição de frequências de RFG de acordo com a classificação de KDIGO....	44
Tabela 7 - Correlação de Pearson das 7 equações usadas com a depuração de creatinina na urina de 24h de acordo com os graus de IMC.....	45
Tabela 8 - Viés (erro preditivo médio) das fórmulas estudadas de acordo com os graus de obesidade.....	51
Tabela 9 - Viés relativo (% de erro), conforme erro preditivo médio das diferentes fórmulas, de acordo com o grau de obesidade.....	55
Tabela 10 - Desempenho das diferentes equações para diagnóstico de DRC (RFG < 60ml/min).....	61

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
AgRP	Proteína relacionada ao gene Agouti
alfa-MSH	Hormônio alfa-estimulante dos melanócitos
ASC	Área de superfície corpórea
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina II
CART	Transcritos relacionados a cocaína e anfetamina
CG	Cockroft-Gault
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
CKD-EPI	Chronic kidney disease epidemiology collaboration
DRC	Doença renal crônica
DXA	Absorciometria por raios-x de dupla energia
EDTA	<sup>51</sup> Cr-ácido etilenodiaminotetraacético
EMA	European Medicines Agency
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
GESF	Glomeruloesclerose focal se segmentar
GH	Hormônio do crescimento
IECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IMC	Índice de massa corpórea
IRA	Insuficiência renal aguda
IRC	Insuficiência renal crônica
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MCH	Hormônio concentrador de melanócitos

MCQ	Equação quadrática da clínica Mayo (MCQ)
MDRD	Modification of diet in renal disease
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NPY	Neuropeptídeo Y
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PI	Peso ideal
POMC	Pró-opiomelanocortina
RFG	Ritmo de filtração glomerular
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SNC	Sistema nervoso central
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular
99m Tc-DTPA	Ácido dietilenotriaminopentacético

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. OBJETIVOS:.....	19
2.1. Objetivo Geral .....	19
2.2. Objetivos Específicos .....	19
3. REVISÃO DE LITERATURA .....	20
4. METODOLOGIA.....	37
5. PRODUTOS .....	61
6. CONCLUSÕES .....	62
7. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS .....	64
REFERÊNCIAS .....	65
APÊNDICES .....	71
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	71
APÊNDICE B - Formulário de Avaliação Clínica.....	74
ANEXO .....	75
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	75

## 1. INTRODUÇÃO

A obesidade é um dos distúrbios metabólicos mais prevalentes do século XXI. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), entre 1975 e 2016 a prevalência mundial triplicou e estima-se que, atualmente, 650 milhões de pessoas possuam a doença. Sua crescente epidemia gera consequências importantes em saúde pública e individual como diabetes, complicações cardiovasculares, câncer, asma, distúrbios do sono, disfunção hepática, disfunção renal e infertilidade. No Brasil, houve um aumento de 67,8% entre os anos 2006 e 2018, representando uma prevalência de 19,8% neste último. Atualmente no país, 20,7% das mulheres e 18,7% dos homens têm obesidade (MANNA e JAIN, 2015; OMS, 2020; ABESO, 2021).

Estimativas populacionais demonstram que há no mundo 850 milhões de pessoas com doença renal decorrente de diversas etiologias. A sua forma crônica causa pelo menos 2,4 milhões de mortes anualmente; no Brasil, em torno de dez milhões de pessoas possuem a doença. Em vários outros países sua prevalência vem aumentando devido ao envelhecimento populacional, decréscimo do estilo de vida saudável e da crescente epidemia de obesidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A etiologia da obesidade é complexa e multifatorial: decorre da interação de fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida. É certo que a diminuição da atividade física e o aumento do consumo de alimentos de alta densidade calórica são fatores determinantes para o sobrepeso (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE, 2016). Em humanos, diversos outros fatores, como de recompensa e emocionais, desempenham papel na ingestão de alimentos, além da fome (APOVIAN *et al.*, 2015).

A doença, não associada às síndromes genéticas, possui herança poligênica e o ambiente apresenta papel fundamental nos indivíduos geneticamente susceptíveis (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE, 2016). Assim, padrões alimentares ao longo da vida têm um forte papel no desenvolvimento de doenças crônicas, incluindo diabetes e hipertensão arterial – os principais fatores de risco de doença renal em estágio dialítico (CÂMARA *et al.*, 2017).

Para defini-la, a OMS utiliza o índice de massa corpórea (IMC) – medida do peso corporal ajustado para a altura, sendo peso medido em kg e altura em m<sup>2</sup> – cálculo de interpretação simples e de melhor correlação com outras estimativas de adiposidade, além de eliminar a necessidade de tabelas de peso/altura para gêneros específicos. Este baseia-se na

observação de que o peso corporal é proporcional à altura ao quadrado em adultos com composição anatômica preservada (BRAY *et al.*, 2018).

Estudos com modelos humanos e com animais demonstram a associação entre obesidade e doença renal em estágio dialítico mesmo após ajustes para hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus (MUNUSAMY *et al.*, 2015). Em torno de 50% dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 irão desenvolver DRC, sendo a obesidade responsável pelo aumento de 23% no risco (TAHERGORABI *et al.*, 2016).

O rim e o tecido adiposo do indivíduo obeso secretam hormônios e citocinas pró-inflamatórias tais como angiotensina II e leptina, entre outras adipocitocinas com efeitos em podócitos, células mesangiais e tubulares que também expressam receptores de insulina e leptina, cruciais para a manutenção da permeabilidade celular. Quanto maior o tecido adiposo, maior é a circulação destas substâncias e da síndrome inflamatória; concomitantemente, a obesidade está relacionada, dentre outras alterações, ao surgimento de glomeruloesclerose e atrofia túbulo-intersticial. (COWARD e FORNONI, 2015).

O excesso de peso é comumente acompanhado de outros componentes da síndrome metabólica e da resistência insulínica que sinergicamente podem induzir ao aparecimento de lesão renal ou exacerbar patologias pré-existentes. A maioria destas são possivelmente respostas compensatórias ao aumento sistêmico na demanda energética (TSUBOI *et al.*, 2017). A sua associação com a taxa de progressão da doença renal crônica (DRC) é relacionada a muitos fatores como hiperfiltração, hipertensão glomerular e hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (BOUQUEGNEAU *et al.*, 2015).

O termo “função renal” engloba a filtração glomerular, o transporte tubular de água e solutos e a função renal endócrina (síntese e degradação de hormônios). No entanto, a atual visão sobre a mensuração da função renal ainda é “glomerulocêntrica”, ou seja, baseada em métodos que avaliam de forma direta ou indireta a filtração glomerular.

A importância de se obter cálculos precisos da filtração glomerular na população geral e em indivíduos portadores de obesidade é a de realizar o rastreio precoce da disfunção renal em grupos de risco, evitar a progressão de possíveis danos já instalados, ajustar a dose de medicamentos que possuam depuração renal, dentre outras (BOUQUEGNEAU *et al.*, 2015). Este tema torna-se ainda mais desafiador pois, segundo dados obtidos de estudos em população norte-americana, a média de IMC dos pacientes que entram em diálise está aumentando 2 vezes mais rápido do que o IMC da população geral (RIGALLEAU *et al.*, 2007). Na coorte



retrospectiva desenhada por BROWN e col. (2015), cada unidade de aumento do IMC aumentou o risco de indicação de diálise em 7% destes (BROWN *et al.*, 2015).

Na avaliação da função renal, os métodos considerados mais precisos são os baseados na eliminação de compostos que são livremente filtrados e pouco reabsorvidos e secretados e, desta forma, refletem bem o Ritmo de Filtração Glomerular (RFG). Entre eles destaca-se o *clearance* urinário de inulina, EDTA e iotalamato. No entanto, esses métodos são bastante complexos para serem realizados de rotina. Desta forma, na prática clínica o RFG é estimado utilizando-se fórmulas desenvolvidas por estudos em grandes populações e que utilizam, mais comumente, a creatinina plasmática (KDIGO, 2012). Os níveis desta substância são dependentes da massa muscular e, nos indivíduos obesos, há desproporção entre massa magra e tecido adiposo, tornando os valores da creatinina sérica, neste subgrupo, erráticos (FERNÁNDEZ *et. al.*, 2017).

Uma alternativa rotineiramente disponível para avaliação da função renal é a depuração de creatinina na urina de 24h. Este método, embora seja uma forma direta de medida, é reservado para situações especiais devido ao risco de erro na coleta por parte do paciente (KDIGO, 2012).

Há algumas décadas foram iniciados estudos que visavam desenvolver fórmulas que estimassem de forma mais precisa a filtração glomerular. Todas estas até hoje desenvolvidas foram primeiro testadas em grandes populações, a maioria delas com dados dos Estados Unidos, e em populações com diferentes graus de disfunção renal e de índice de massa corpórea.

Muitas destas fórmulas utilizam peso corpóreo ou fazem ajustes para a área de superfície corpórea (ASC) e foram desenvolvidas por meio de estudos em populações não exclusivamente de indivíduos obesos e, desta forma, podem subestimar ou superestimar os resultados da função renal nesta população (LEMOINE *et al.*, 2014). Como a maioria das fórmulas se baseia no peso ou na superfície corpórea e foram desenvolvidas em indivíduos não obesos, alguns estudos tentaram ajustar as fórmulas já existentes ou validar novas fórmulas para a população obesa.

É frequente a prática de se ajustar o Ritmo de Filtração glomerular (RFG) para a área de superfície corpórea, multiplicando-se o resultado por 1,73 m<sup>2</sup>, média dos americanos de 25 anos no ano de 1928, com o intuito de normalizar populações de tamanho diferentes. No entanto, há evidências de que a área de superfície corpórea está aumentando ao longo dos anos. Mais recentemente, em um estudo realizado nos Estados Unidos pelo *National Health and Nutrition Examination Survey* (2011-2014), foi demonstrado que as mulheres possuem em

torno de 1,81 m<sup>2</sup> e os homens 2,05 m<sup>2</sup> de ASC (NHANES, 2018). Além disso, já foi demonstrado que o ajuste para a ASC de 1,73 m<sup>2</sup> em indivíduos obesos implica em resultados do RFG substancialmente menores, o que poderia reduzir o diagnóstico de hiperfiltração glomerular, processo fisiopatológico já bem demonstrado na obesidade (CHANG *et al.*, 2018).

Nas fórmulas que utilizam peso, o uso do peso atual de um paciente obeso leva à superestimação do resultado. Desta forma, o certo seria ajustar o peso de pacientes obesos para o seu peso ideal. A definição do peso magro, ou seja, peso livre de tecido adiposo, é complexo e custoso para ser aplicado de rotina. Passou-se, então, a utilizar, portanto, algoritmos para se calcular o “peso ideal” que corresponderia a este com maior praticidade. Devine, em 1974, utilizando regressões lineares, projetou pesos mais adequados de acordo com a altura dos indivíduos (PAI e PALOUCEK, 2000; NAFIU *et al.*, 2019). Além desta, diversas outras fórmulas de cálculo de peso ideal são encontradas na literatura. Uma das mais simples e considerada de boa acurácia é a equação baseada no IMC, que estima o peso ideal de acordo com o valor de eutrofia para ambos os sexos.

Logo, faz-se necessário métodos precisos, reproduzíveis e simples, adequados para medições repetidas para avaliar a função renal nestes pacientes. Até o presente momento desconhecemos estudos brasileiros multicêntricos que tenham analisado o comportamento das diferentes fórmulas utilizadas no cálculo do RFG em indivíduos obesos. Esta pesquisa tem como objetivos analisar as fórmulas mais utilizadas para estimar a filtração glomerular, demonstrando as diferenças encontradas de acordo com os ajustes para o peso ideal e a superfície corpórea em uma população de indivíduos obesos residentes em Alagoas, com e sem doença renal crônica, à luz do conhecimento mais atual sobre os melhores métodos de mensuração de função renal nesta população. As informações obtidas no presente estudo podem trazer mais conhecimento para o manejo desta situação clínica, tornando-se cada vez mais frequente.

## **2. OBJETIVOS:**

### 2.1. Objetivo Geral

- Comparar métodos de cálculo de filtração glomerular em indivíduos obesos com e sem doença renal crônica.

### 2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar a influência do peso ideal e da área de superfície corpórea nas fórmulas;
- Comparar os métodos em diferentes faixas de IMC e RFG;
- Confrontar os resultados obtidos pelas fórmulas com o *clearance* de creatinina da urina de 24 horas.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 TECIDO ADIPOSE: UM ÓRGÃO ENDÓCRINO

Na obesidade, há uma desregulação neuroendócrina culminando em alterações na balança energética ingesta x gasto calórico. Centros de controle no sistema nervoso central (SNC), particularmente no hipotálamo e tronco cerebral, recebem sinais do intestino, do tecido adiposo, do fígado e do pâncreas. Durante a alimentação, hormônios intestinais são secretados e sinalizam saciedade, sendo eles o peptídeo YY, a colecistocinina, o polipeptídeo inibitório gástrico e o GLP-1. A grelina, secretada pelo estômago, possui efeitos orexigênicos, e a leptina, secretada pelo tecido adiposo, tem ações anorexigênicas, que inibe o neuropeptídeo Y e ativa a pró-opiomelanocortina (POMC) no núcleo arqueado, resultando na redução da ingesta alimentar e no aumento do gasto energético. A obesidade cursa com níveis elevados de leptina e a resistência a sua ação. (APOVIAN *et al.*, 2015).

O estilo de vida moderno pode gerar desequilíbrio em alguns sistemas e vias: o estresse, por exemplo, interfere no apetite em razão da produção de endocanabinoides com estímulo ao núcleo *accumbens* gerando, conseqüentemente, a busca de comida mais palatável e calórica; outro fator é a redução no número de horas de sono que, de maneira crônica, resulta no desbalanço e na diminuição da secreção de leptina e TSH, aumenta os níveis de grelina, diminui a tolerância à glicose e tem, como consequência, aumento do apetite. A melatonina, secretada na glândula pineal, além dos efeitos cronobióticos possui ação necessária para a síntese, a secreção e a ação da insulina, ademais, atuam na expressão de GLUT4 e na fosforilação do receptor de insulina e de substratos intracelulares da sua via de sinalização. Outra causa são os disruptores endócrinos, substâncias produzidas industrialmente que podem afetar as funções endócrinas, perturbar a regulação hormonal endógena e causar ganho de peso por meio de múltiplas vias (ABESO, 2016).

Munusamy *et al.* estudaram camundongos obesos e normotensos na presença e na ausência de hiperleptinemia, a fim de determinar as alterações renais causadas pela obesidade. Os resultados deste estudo evidenciaram que grande quantidade de tecido adiposo é ligada ao aumento do RFG e excreção de albumina, proporcionalmente ao aumento percentual do depósito de gordura intra-renal ( $p < 0,05$ ). Não foi encontrada infiltração macrofágica e lesão renal importante em ambos os grupos, apenas mudanças sutis nos glomérulos e na arquitetura tubular renal. Possivelmente fatores metabólicos, hormonais e hemodinâmicos, quando em associação, poderiam explicar os danos renais apresentados (MUNUSAMY *et al.*, 2015).

Indivíduos com excesso de peso tendem a apresentar concentrações séricas mais baixas de fator de crescimento insulina-símile-1 (IGF-1), hormônio envolvido no crescimento celular e que, a nível renal, aumenta o fluxo sanguíneo e o RFG. Também possui ação inibitória na apoptose dos podócitos e nas células mesangiais e é um potente mitógeno. Reduções do GH e IGF-1 já foram associadas a diminuições na filtração glomerular e no fluxo plasmático. Com base nestas informações, o grupo de BANCU avaliou 80 pacientes obesos grau III (IMC médio  $52.63 \pm 8.71$ ) que se submeteram à cirurgia bariátrica associada à biópsia renal. Todos possuíam função renal normal e apresentavam diferentes tipos de lesões glomerulares atribuídas à obesidade ( $n = 69$ ). As concentrações séricas de IGF-1 foram dosadas antes da intervenção. Nos resultados, os pacientes com lesão renal apresentavam níveis hormonais mais baixos quando comparados aos pacientes sem lesão ( $p = 0,015$ ). Este trabalho sugere que baixos níveis de IGF-1 poderia ser um marcador precoce da presença de lesões renais ocultas neste subgrupo (BANCU *et al.*, 2016).

A obesidade é uma condição inflamatória crônica de baixo grau desempenhando papel na gênese de muitas doenças. A gordura visceral produz citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e interleucina-6 (IL-6) que podem induzir resistência insulínica, promover disfunção endotelial microvascular, remodelamento e perda de microvasos (TSUBOI *et al.*, 2017). Além dos efeitos mecânicos adversos da maior massa tecidual, a distribuição da gordura, preferencialmente no compartimento abdominal, prediz o desenvolvimento de síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2, risco de mortalidade cardiovascular e DRC (BRAY *et al.*, 2018). O tecido adiposo também pode modular seus efeitos na mobilização e nas ações das células mesenquimais renais em relação à renovação vascular, angiogênese patológica ou reparativa e dano tecidual (CHADE e HALL, 2016).

Neste contexto, há aumento do estresse oxidativo sistêmico e progressiva disfunção renal microvascular. Paradoxalmente, é interessante ressaltar que o tecido adiposo também é uma fonte de células-tronco mesenquimais que possuem a capacidade de modular o estresse oxidativo, secretar diversas citocinas com efeitos imunomoduladores, angiogênicos, anti-inflamatórios e antiapoptóticos. No entanto, estes pacientes desenvolvem lesão renal, sugerindo a existência de mecanismos adicionais. O tecido adiposo também é fonte de VEGF, fator de crescimento do endotélio vascular com importante ação angiogênica, além de estimular a conversão de gordura branca em marrom e reduzir a resistência insulínica. Por outro lado, isoformas inibitórias de VEGF, como o VEGF-165-b, também são reguladas positivamente na obesidade, neutralizando os efeitos pró-angiogênicos. É possível que o tipo de obesidade

determine se o VEGF atuará de forma compensatória ou patológica na vasculatura dos rins (CHADE e HALL, 2016).

Em modelos animais, encontraram aumentos significativos na densidade microvascular cortical e medular desenvolvidas paralelamente com a inflamação intrarrenal. A obesidade demonstrou, então, incrementar o RFG, o fluxo plasmático renal e a pressão capilar intraglomerular. A neovascularização do rim obeso parece envolver um mecanismo compensatório para sustentar a função renal vascular basal (TSUBOI *et al.*, 2017). Em estudos com humanos foi observado o aumento do fluxo nos glomérulos, no entanto, a identificação deste mecanismo associado à obesidade é de importância clínica limitada e os efeitos adversos da obesidade provavelmente não dependem apenas destes fatores. Na pesquisa desenvolvida por Kasiske e colaboradores (1985), ratos Zucker obesos desenvolveram aumento da matriz mesangial, glomerulomegalia e glomeruloesclerose mesmo na ausência do aumento do RFG, de fluxo plasmático renal ou de acréscimo da pressão intraglomerular (CHANG *et al.*, 2018; KASISKE *et al.*, 1985).

### **3.2 OBESIDADE COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Em 1974 foi reportado, pela primeira vez, a associação entre obesidade e síndrome nefrótica. Na coorte de Framingham, o aumento em uma unidade no IMC foi associado a um incremento de 20% na doença renal ao longo de um período de 20 anos de acompanhamento. No estudo conduzido por Kambham e col. (2001) encontrou-se um progressivo aumento no diagnóstico de glomerulopatia relacionada à obesidade de 0,2% entre os anos 1986 e 1990 para 2% nos anos de 1996 a 2000, ou seja, um aumento de 10 vezes na incidência da doença ao longo de 15 anos, sendo chamada de “epidemia emergente” (MANNA e JAIN, 2015; KAMBHAM *et al.*, 2001).

Como mencionado, obesidade e síndrome metabólica são preditores de progressão para doença renal crônica, aumento da morbimortalidade e redução da expectativa de vida. Além de aumentar o risco de diabetes e HAS, que juntos são responsáveis por mais de 70% da doença renal em estágio terminal, é também considerada um fator de risco independente para o desenvolvimento de DRC e DRC estágio dialítico. Estudos de prevalência demonstram que a doença renal crônica dobra nos obesos quando comparados aos indivíduos magros (CHADE e HALL, 2016). Em coorte retrospectiva realizada com 320.252 adultos acompanhados por 25-35 anos, a incidência de DRC estágio dialítico foi proporcional ao aumento do IMC, e esta relação se manteve após o ajuste para idade, PA, diabetes, tabagismo e outras variáveis (HSU *et al.*, 2006).

Uma condição relatada há mais de 40 anos, denominada glomerulopatia e relacionada à obesidade, possui critérios diagnósticos definidos como valores de IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> e exclusão de outras patologias. As histologias típicas são glomerulomegalia e glomeruloesclerose focal e segmentar (GEFS). O aumento glomerular é resultado da hipertrofia compensatória de néfrons individuais devido ao aumento das funções tubulares e glomerulares, além do acúmulo de fluidos intra e extracelulares e de componentes lipídicos; os podócitos, em resposta, aumentam seus pedicelos para cobrir a área expandida. Tal situação pode causar alterações em sua função e uma consequente perda na seletividade das proteínas, descolamento celular e substituição por depósitos de matriz. Clinicamente, a proteinúria isolada é o sintoma inicial na maioria dos casos, e o curso clínico típico é de insuficiência renal proteinúrica estável ou lentamente progressiva. Resultados a longo prazo demonstram progressão para DRC estágio dialítico de 10% a 33% dos pacientes (TSUBOI *et al.*, 2017).

Numa fase inicial, a obesidade aumenta a reabsorção tubular renal ocasionando hiperfiltração, pressões capilares glomerulares elevadas e hipertrofia glomerular. A longo prazo, a tensão mecânica nos capilares glomerulares promove lesões e rarefação microvascular. Como consequência, podem surgir alterações estruturais e funcionais das células mesangiais, células tubulares proximais e podócitos, além de uma redução gradual no número de néfrons. Em função do tecido adiposo que se acumula dentro e ao redor dos rins e o acúmulo intrarrenal de matriz extracelular, o órgão é exposto a constantes forças compressivas que podem estimular o SRAA, provocando aumento na pressão arterial. A significativa disfunção da microvasculatura renal é paralela à inflamação crônica em indivíduos obesos. Disfunção e dano dos pequenos vasos renais impactam negativamente a perfusão, levando à isquemia tecidual e à ativação de derivados de hipóxia e fatores redox-sensíveis no rim, como o fator de crescimento transformador-beta, fator de crescimento do tecido conjuntivo e dos fibroblastos, dentre outros (CHADE e HALL, 2016).

A albuminúria pode ser encontrada antes mesmo da redução da função renal (KDIGO, 2012). Como mencionado previamente, a produção de angiotensinogênio, aldosterona e de fator estimulador de aldosterona está aumentada nos adipócitos. Há incremento na expressão de receptores de aldosterona nos podócitos glomerulares ocorrendo, assim, ativação intrarrenal do SRAA, desempenhando papel no desenvolvimento da proteinúria renal associada à obesidade. Em paralelo, os níveis elevados de ácidos graxos incrementam a oxidação destas substâncias pelas mitocôndrias renais e a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS; superóxido, peróxido de hidrogênio, radical hidroxila e peróxidos lipídicos). Os ROS podem danificar as

proteínas desta organela, culminando em disfunção mitocondrial e menor produção de ATP. Por ser um tecido altamente oxidativo, a fosforilação oxidativa menos eficiente resultará em níveis reduzidos de energia nos rins e no não alcance da demanda de ATP por estas células (MUNUSAMY *et al.*, 2015).

O aumento da filtração é achado comum nas pessoas obesas, sendo impulsionado por uma combinação de alta atividade simpática, exacerbação do SRAA e hiperinsulinemia. Paralelamente, há aumento na reabsorção de sódio pelo túbulo proximal e alça de Henle e distribuição reduzida para a mácula densa; há também vasodilatação significativa da arteríola aferente e, conseqüentemente, estímulo à síntese de renina. O aumento da angiotensina II induz constrição da arteríola eferente e a combinação com vasodilatação da aferente culmina em hiperfiltração (CHADE e HALL, 2016).

Este aumento observado no RFG pode ser responsável pelo incremento da taxa de depuração de medicamentos, reduzindo suas concentrações plasmáticas e impactando diretamente na terapêutica (BOUQUEGNEAU *et al.*, 2015).

### **3.3 DEFINIÇÃO DA OBESIDADE E PESO IDEAL NA PRÁTICA CLÍNICA**

Obesidade é caracterizada como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura que apresenta risco à saúde (OMS, 2020). Para sua definição, a medida mais tradicional é o peso ajustado para a altura. O IMC é o método mais utilizado na prática clínica, sendo o cálculo realizado pela divisão do peso em Kg pela altura em metros elevada ao quadrado ( $\text{kg/m}^2$ ). É simples, prático e não demanda custos. Porém, a composição corporal pode variar em função do sexo, da idade, da etnia, do sedentarismo ou se se tratam de atletas. O ponto de corte para adultos baseia-se na associação entre IMC e doenças crônicas/mortalidade. São eles: < 18,5 (baixo peso); 18,5-24,9 peso normal ou eutrófico; sobrepeso IMC de 25 a 29,9  $\text{kg/m}^2$ ; obesidade grau I de 30 a 34,9  $\text{kg/m}^2$ ; obesidade grau II de 35 a 39,9  $\text{kg/m}^2$  e obesidade grau III  $\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$  (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE, 2016).

O IMC, apesar de útil na avaliação de morbimortalidade, apresenta limitações como método isolado. Primeiramente, ele é incapaz de distinguir o peso associado do músculo ou da gordura; esta situação é particularmente preocupante em idosos, na qual a sarcopenia se faz presente, e erroneamente podem ser classificados como apresentando o IMC saudável. Ademais, não distingue a distribuição da gordura corporal, importante determinante do risco metabólico. O recomendado é a combinação da medida da massa corporal associada à distribuição do tecido adiposo (p. ex. circunferência de cintura) (BRAY *et al.*, 2018).



Nem todos os pacientes acima de um determinado ponto de corte devem ser automaticamente considerados doentes, assim como nem todos os abaixo deste limiar devem ser considerados como “livres” de problemas de saúde. É uma ferramenta de triagem prática para ajudar a identificar pessoas em risco de obesidade. Atualmente, a tendência é que este não seja mais considerado um “diagnóstico” ou um definidor característico da doença. Além disso, não há valores de IMC validados e estabelecidos para populações específicas. Uma definição mais acurada de adiposopatia exigiria uma avaliação clínica completa de cada paciente por um profissional de saúde qualificado por meio de anamnese, exame físico, além de exames laboratoriais e de imagem, e este conjunto estabeleceria o diagnóstico. Há sistemas de classificação como o *Edmonton Obesity Staging System* e o *King’s Criteria* nos quais inclui-se a avaliação da saúde física, mental e funcional para caracterizar a gravidade da doença (SHARMA e SCHERER, 2017).

Na avaliação antropométrica, o peso magro é definido como a combinação da massa celular, água extracelular e tecido conjuntivo. Para sua avaliação, é necessário um modelo de quatro compartimentos para medição do potássio corporal, da densidade mineral óssea, da água e do carbono corporal total — procedimento complexo e custoso. Exames como a absorciometria por raios-x de dupla energia (DXA) e a plestimografia por deslocamento de ar são recursos precisos na avaliação da gordura corporal, porém caros para serem aplicados de rotina na prática clínica. Uma técnica relativamente barata é a impedância bioelétrica, contudo é um método que apresenta grandes variações interindividuais (PAI e PALOUCZEK, 2000).

Havendo necessidade de aferições mais práticas, surgiu-se o “peso ideal” – ou o “peso livre de gordura” –, historicamente designado como o peso associado à maior expectativa de vida para uma determinada altura. Devine desenvolveu, em 1974, uma calculadora com este fim baseado na depuração do antibiótico gentamicina e na observação do potencial de overdose em obesos quando o cálculo era realizado com o peso corporal total. O princípio fundamental subjacente à equação é de uma regressão linear que prevê o peso mais adequado para um indivíduo a partir de sua altura (DEVINE, 1974). Uma versão revisada da fórmula, por Robinson e Miller, foi desenvolvida há cerca de três décadas (ROBINSON e MILLER, 1983), assim como ao longo dos anos diversas fórmulas foram propostas.

Entretanto, a média de peso dos americanos aumentou substancialmente desde então, portanto, essas fórmulas mais antigas não possuem a mesma acurácia aplicável na população americana contemporânea. Assim, a recomendação é que sejam utilizadas fórmulas derivadas de tabelas de pesos mais atuais (NAFIU *et al.*, 2019).

Ao utilizar-se o peso ideal, as limitações que se impõem são a ausência de um peso que se aplique universalmente a todas as comorbidades e causas específicas de mortalidade, bem como a interferência de fatores demográficos, etários e étnicos. As equações limitam-se a um peso-alvo, enquanto muitos pesquisadores concordam que haja um intervalo de pesos que denotam saúde para um mesmo indivíduo (PETERSON *et al.*, 2016). Além disso, estas fórmulas não distinguem, por exemplo, as mudanças na composição corporal que acompanham a obesidade.

### 3.4 MÉTODOS DE MEDIDA DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR

O termo “função renal” engloba a filtração glomerular, o transporte tubular de água e solutos ao longo do néfron e a função renal endócrina (síntese e degradação de hormônios). No entanto, a atual visão sobre a mensuração da função renal ainda é baseada na filtração glomerular, ou seja, em métodos que avaliam de forma direta ou indireta apenas o RFG por ser o processo que antecede o transporte de diversos compostos ao longo do néfron. A importância de se obter cálculos precisos da filtração glomerular é a de realizar o rastreamento precoce da doença renal crônica em grupos de risco, evitar a progressão da nefropatia e ajustar a dose de compostos que possuam depuração renal (BOUQUEGNEAU *et al.*, 2015).

A medida precisa do RFG, na prática, é dificultosa. Esta envolve a administração de substâncias exógenas como a inulina, 125I-iodalamato, iohexol, marcadores radioativos como o ácido etilendiamino tetra-acético ( $^{51}\text{Cr}$  EDTA), ácido dietileno triamino pentacético ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$  DTPA) e a aferição direta dos níveis destas substâncias no sangue — e/ou urina — ao longo de um período de tempo para realização dos cálculos. Todavia, são métodos tecnicamente complexos, dispendiosos e não estão amplamente disponíveis (CASAL *et al.*, 2019).

Em virtude destes métodos não estarem universalmente acessíveis, a função renal é comumente avaliada pela medição da creatinina plasmática. No entanto, situações de extremo de massa muscular ou de tamanho corporal, como a obesidade, afetam a produção de creatinina e são fonte de erro na estimativa do RFG ao utilizar esta substância. Além disso, a concentração de creatinina plasmática tem uma baixa sensibilidade como marcador precoce do comprometimento da função renal e permite apenas uma avaliação estimada do RFG (DONADIOA *et al.*, 2017). Em razão disto, os valores de RFG estimados são ajustados para a ASC devido à correspondência fisiológica com o tamanho renal. Para fins de normalização, padronizou-se o valor de  $1,73 \text{ m}^2$  – valor médio da ASC de homens e mulheres nos EUA no ano de 1927 e mantido desde então (KDIGO, 2012).

Outro marcador endógeno para estimar a função renal é a cistatina C sérica; sua vantagem é a de que o músculo possui uma contribuição menor em sua formação. Este marcador é livremente filtrado pelo glomérulo e não é secretado nem reabsorvido pelos túbulos renais, além de ser produzido por todas as células nucleadas no corpo humano a uma taxa relativamente constante (ABRAHAMSON *et al.*, 1990). Porém, não é universalmente disponível e possui custo elevado. Embora alguns estudos tenham constatado seu bom desempenho, outros sugeriram a não superioridade em relação às fórmulas baseadas na creatinina plasmática (KUMAR e MOHAN, 2017). Também é questionado se as equações em que se utilizam a cistatina C poderiam levar a uma classificação incorreta dos estágios de DRC devido à produção desta substância por células de gordura, sofrendo possível influência em situações de excesso de peso corpóreo (SCHANZ *et al.*, 2016). Recomenda-se que a escolha do teste dependa da circunstância clínica e da disponibilidade dos métodos onde o paciente é tratado (KDIGO, 2012).

Uma das formas de se medir diretamente o RFG é pela depuração de creatinina na urina de 24h. Porém, uma das críticas do método é o possível erro de coleta por parte dos pacientes (STEVENS e LEVEY, 2009). Estudos prévios demonstram que, mesmo em indivíduos orientados, o coeficiente de variação deste método pode chegar a 11% no mesmo indivíduo (CHANTLER e BARRATT, 1972) e, desta forma, é recomendado apenas em populações com variações importantes na composição corporal (obesos, paraplégicos, amputados, hepatopatas com ascite volumosa, entre outros). A vantagem sobre a depuração das substâncias padrão-ouro é o fato de sua determinação ser de baixo custo e realizada na maioria dos laboratórios de análises clínicas.

Há décadas vêm sendo desenvolvidas fórmulas com o intuito de se estimar, de forma simples, a filtração glomerular por meio de marcadores endógenos como a creatinina plasmática associada a dados demográficos. O uso de fórmulas para estimar o RFG fornece uma abordagem mais acurada do que a creatinina sérica isoladamente, uma vez que esta é influenciada pela filtração glomerular e por outros processos fisiológicos como a produção muscular, a alimentação, a secreção tubular por transportadores de ânions orgânicos e a eliminação pelo trato gastrointestinal. Diretrizes brasileiras e internacionais como a *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) recomendam seu uso para o estadiamento da DRC e para a dosagem de medicamentos. Além disso, existem na literatura diversas equações que podem ser utilizadas para calcular o RFG estimado – na Tabela 2 encontra-se as mais amplamente empregadas (CASAL *et al.*, 2019; KDIGO, 2012).

### 3.5 FÓRMULAS MAIS UTILIZADAS PARA ESTIMAR O RFG

#### *Cockcroft-Gault (CG)*

A fórmula de Cockcroft-Gault (1976) foi a primeira desenvolvida e foi amplamente utilizada durante décadas. Para se chegar à fórmula, foram estudados 236 homens caucasianos com idade média de 53 anos e RFG em torno de 78 ml/min, que usou como padrão ouro a depuração de creatinina medida na urina de 24h. Os resultados fornecidos por esta fórmula apresentam fraco desempenho em obesos em razão de calcular o RFG proporcionalmente ao peso, superestimando amplamente a função renal nestes indivíduos (COCKROFT e GAULT, 1976). As principais críticas a esta fórmula são: (1) o uso da urina de 24h como padrão ouro; (2) não utiliza ensaios padronizados de creatinina; (3) utiliza o peso em seu cálculo, sendo menos precisa em extremos de idade e tamanho corporal; e (4) não há descrição do percentual de obesos no estudo. Apesar de suas limitações, esta tem sido amplamente adotada na prática clínica devido a sua conveniência, relativa acurácia e fácil execução. Um exemplo de sua aceitação é que, atualmente, esta é uma das fórmulas que o FDA recomenda para ajuste na dosagem de medicamentos (HUDSON e NOLIN, 2018).

Esta fórmula pode fornecer resultados falso positivos quando o RFG dos indivíduos portadores de obesidade é acompanhado longitudinalmente em um contexto de emagrecimento. Na perda de massa adiposa, o RFG estimado diminuirá, possivelmente sem uma redução verdadeira da função renal (DELANAYE e COHEN, 2008).

#### *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*

A equação de MDRD (2006) deriva de um estudo com 1628 pessoas predominantemente brancas (88%) e portadoras de DRC não-diabéticos. A ASC média dos participantes foi de 1,91 m<sup>2</sup> e a média de IMC foi de 27.6 Kg/m<sup>2</sup> para homens e de 26.6 kg/m<sup>2</sup> para mulheres (maioria em sobrepeso). O RFG médio dos participantes foi de 39.8 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e utilizou-se o iotalamato como padrão ouro. Não foi descrito o número de participantes obesos. (LEVEY *et al.*, 2006).

#### *Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI)*

A fórmula CKD-EPI (2009) foi desenvolvida para melhorar as limitações do MDRD nos pacientes com elevado RFG uma vez que a média dos participantes foi de 68 ml/min/1.73m<sup>2</sup> – baseada em 10 estudos (com 8.254 participantes) e feita validação externa separadamente usando-se 16 estudos (com 3.896 participantes). Os integrantes possuíam diversidade racial e foram incluídos doadores de rins, transplantados, indivíduos com presença e ausência de DRC e diabetes. Foi usada a depuração de iotalamato como padrão ouro. A média de IMC foi de 28 kg/m<sup>2</sup> e de ASC foi de 1.92 m<sup>2</sup>. Neste estudo também não foram descritos o número de participantes com excesso de peso. As vantagens de ambas é que estas foram desenvolvidas a partir de valores de creatinina plasmática padronizados e incorporou-se aos cálculos variáveis como idade, sexo e raça para neutralizar os efeitos de outros fatores determinantes da creatinina (LEVEY et. al, 2009).

Ao comparar a *performance* na população geral entre MDRD e CKD-EPI, esta última foi tão precisa quanto a primeira no subgrupo com RFG, estimada inferior a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e substancialmente mais precisa no subgrupo com RFG, estimada maior do que 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Não houve diferença entre as equações nas curvas ROC para detectar RFG <90, < 75, <60, <45, <30 e < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. As áreas sob as curvas foram 0.95, 0.96, 0.96, 0.97, 0.97 e 0.98 respectivamente para ambas as equações. A sensibilidade e a especificidade para RFG estimada em < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> foi de 91% e 87% respectivamente para CKD-EPI e 95% e 82% para MDRD (p < 0,001). CKD-EPI estimou valores mais altos nas faixas maiores que 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, e nas estratificações foi a fórmula que se apresentou correta mais frequentemente (63% vs 34%, p < 0,001) (LEVEY *et al.*, 2009).

### **3.6 FÓRMULAS ESPECÍFICAS PARA A POPULAÇÃO OBESA**

As fórmulas acima citadas e utilizadas na população geral ainda não foram validadas para a população obesa. Em virtude disso, um amplo debate e vários estudos vêm acontecendo em busca dessa validação e de fórmulas específicas para obesos.

Salazar e Corcoran (1988) utilizaram um modelo de ratos superalimentados e demonstraram que animais obesos apresentam mudanças consideráveis na composição corporal. Não houve diferença nas concentrações de creatinina plasmática para ratos eutróficos, entretanto, a taxa de excreção urinária foi 10% maior em animais com excesso de peso. Esse incremento não foi paralelo ao aumento da massa corporal total, mas correspondeu ao aumento da massa livre de gordura. Os resultados demonstram que ratos obesos superalimentados exibem maior depuração de creatinina do que animais de mesma idade com massa corporal

normal. A hipótese é apoiada por estudos que mostram que a excreção de creatinina depende da taxa de produção endógena, que é proporcional à massa corporal livre de gordura ( $r = 0.772$ ,  $p < 0.02$ ). Com isso, estes autores propuseram uma nova fórmula para a avaliação do *clearance* de creatinina, utilizando-se, nos cálculos, do valor da massa corporal livre de gordura (SALAZAR E CORCORAN, 1988).

Sobh e col. (2005), na tentativa de superar as limitações da fórmula de Cockcroft-Gault, desenvolveram uma equação baseada na área de superfície corpórea desenvolvida por Haycock e col. (1978). Na proposta dos autores, a ASC representaria melhor a massa corporal do que a simples aferição do peso. O estudo foi conduzido no continente africano com 182 indivíduos saudáveis e em sua maioria eutróficos e com doença renal crônica estabelecida. O *clearance* de creatinina foi estimado pelos métodos de urina de 24h, Cockcroft-Gault e pela fórmula proposta por Sobh. Os resultados foram equiparados com a depuração do isótopo  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. O cálculo de Sobh foi o método que apresentou maior coeficiente de correlação de Pearson ( $r=0,97$ ) com a depuração de isótopo  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, quando comparado a Cockcroft-Gault ( $r=0.90$ ) e a urina de 24h ( $r=0.88$ ) (SOBH *et al.*, 2005; HAYCOCK *et al.*, 1978). Apesar de não citarem o número de obesos que participaram do estudo, optou-se por mantê-la nas análises em razão de ser muito citada na literatura.

Ao avaliar o desempenho preditivo de 12 equações para estimativa do RFG em pacientes gravemente obesos (IMC médio  $46,1 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$ ), comparando-se com o RFG determinado pela urina de 24h, Serpa Neto *et al.* (2011) encontraram dados que sugerem que tal qual Cockcroft-Gault (sensibilidade de 60,8% e especificidade de 66,6%), MDRD (sensibilidade de 63,5% e especificidade 68,1%) também é uma fórmula imprecisa nestes pacientes, subestimando os resultados encontrados provavelmente por utilizar o ajuste de ASC de  $1.73\text{m}^2$ . Ambas mostraram fraca correlação com o valor medido do RFG medido diretamente pela urina de 24h. No mesmo estudo, a equação de Salazar apresentou melhor acurácia (% de erro =  $2,72 \pm 5,08\%$ ;  $p < 0,0001$ ) independentemente das comorbidades associadas, e a de Sobh também apresentou um bom desempenho, principalmente no grupo que, além da obesidade, apresentava Hipertensão Arterial Sistêmica. Apesar dos bons resultados descritos neste estudo para as fórmulas de Sobh e Salazar, os autores concluem que mais estudos são necessários e sugerem que a medida direta na urina de 24h seja o método de escolha para a análise do RFG em pacientes com obesidade  $\geq$  grau III (SERPA NETO *et al.*, 2011).

### 3.7 IMPACTO DA INDEXAÇÃO DAS FÓRMULAS PELA ÁREA DE SUPERFÍCIE CORPÓREA (ASC)

As equações acima descritas fornecem resultados ajustados para uma área de superfície corporal média de  $1.73\text{m}^2$ , padronizada como média populacional há décadas. A razão para a indexação das fórmulas com a ASC é a de que haveria aumento do RFG quando há aumento da massa corporal, o que hoje é considerado incorreto. Turner e Reilly demonstraram que o RFG não aumenta proporcionalmente a ASC (TURNER e REILLY, 1995).

Tem sido demonstrado que, ao longo dos anos, a ASC de diversas populações vem aumentando. Conforme demonstrado pela *National Health and Nutrition Examination Survey*, a média atual da população americana é de  $1,81\text{ m}^2$  para mulheres e de  $2,05\text{ m}^2$  para homens (NHANES, 2011-2014), o que torna o valor de  $1.73\text{ m}^2$  obsoleto.

Ogna e colaboradores (2015) estudaram 1339 pessoas nas quais houve um aumento na incidência de hiperfiltração evolutivamente em indivíduos magros, com sobrepeso e obesos – 10,4; 20,8; 34,7%, respectivamente (OGNA *et al.*, 2015). Outros estudos também encontraram uma relação positiva entre o IMC e a hiperfiltração que desaparece com o ajuste do RFG para a ASC, o que pode tornar a indexação para  $1.73\text{m}^2$  problemática em indivíduos com tamanhos corporais aumentados, como nos pacientes obesos (WUERZNER *et al.*, 2010; PETERS *et al.*, 2012, CHANG *et al.*, 2018). Nesses pacientes, realizar o ajuste para a área de superfície corpórea implicaria em resultados de RFG substancialmente menores, o que poderia refletir em erros no estadiamento da DRC e na posologia de medicamentos. Verhave et al avaliaram as equações de CG e MDRD em 295 pacientes com sobrepeso e 190 obesos e, em virtude da elevada faixa de erro, sugeriram que as duas equações eram inapropriadas para esta população (VERHAVE *et al.*, 2005).

Recentemente, López-Martínez e col. (2019) realizaram um estudo com 944 indivíduos, sendo 491 sobrepeso e 456 obesos, e avaliaram 56 fórmulas, comparando sua acurácia com o *clearance* plasmático do iohexol e o impacto da indexação para a área de superfície corpórea. Os autores demonstraram que o erro da maioria das fórmulas, principalmente as mais usadas na prática clínica, é muito frequente, sobretudo, com as fórmulas que usam peso, altura e área de superfície corpórea. Eles também observaram que a imprecisão das fórmulas aumentou de acordo com o aumento do IMC. Neste estudo, o ajuste para a ASC subestimou o RFG em  $10\text{ml}/\text{min}$  ou mais em alguns casos, e o erro médio das fórmulas foi de  $\pm 55\%$ , ou seja, um indivíduo com RFG real de  $50\text{ml}/\text{min}$  poderia ser estimado em  $75\text{ml}/\text{min}$

ou 25ml/min. Os dados foram semelhantes em fórmulas que usaram creatinina e cistatina C. Diante desses dados, os autores sugerem que a indexação por superfície corpórea ( $1.73\text{m}^2$  ou a calculada) seja abandonada na estimativa do RFG em indivíduos obesos (LÓPEZ- MARTÍNEZ *et al.*, 2019). Em virtude do exposto acima, a *National Kidney Disease Education Program* (NKDEP) sugere que a estimativa do RFG, por meio de fórmulas, seja feita de forma não indexada pela superfície corpórea em indivíduos com extremo de peso (NIH, 2015).

**Tabela 1.** Exemplos de como a área de superfície corpórea afeta a interpretação do Ritmo de Filtração Glomerular

<b>Exemplo</b>	<b>Altura (cm)</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>ASC<sub>calc</sub> (m<sup>2</sup>)</b>	<b>RFG (ml/min)</b>	<b>RFG ajustado pela ASC (ml/min/ASC<sub>calc</sub>)</b>
1	178	63,4	20	1,79	90	87
2	178	126,7	40	2,41	90	65
3	178	190,1	60	2,86	90	54

Fonte: Adaptado de CHANG *et al.*, 2018.

IMC: índice de massa corpórea; ASC<sub>calc</sub>: área de superfície corpórea calculada pela fórmula de *Dubois Dubois*; RFG: Ritmo de Filtração Glomerular real (medido por padrão ouro).

Atualmente não há um consenso na literatura sobre a definição de “hiperfiltração”. A maioria dos trabalhos descritos utilizou um único ponto de corte e fez ajustes apenas para a ASC, quando o ideal é utilizar idade e gênero específicos, além da medida do tamanho corporal. No estudo RENIS-T6, o RFG de 1627 indivíduos entre 50 a 62 anos (n = 1555 após exclusões, 29% obesos) foi medido utilizando-se *clearance* do iohexol com o objetivo de avaliar a relação entre a obesidade e a hiperfiltração. As avaliações antropométricas foram: peso, altura, circunferências de cintura e quadril. Indivíduos com relação cintura-quadril elevada apresentaram RFG absoluto ou ajustado para ASC mais elevados (p < 0,001). Este achado sugere que o excesso de armazenamento de gordura visceral poderia ser potencialmente mais prejudicial para a função renal do que uma distribuição mais uniforme da gordura (STEFANSSON *et al.*, 2016).

### 3.8 PERFORMANCE DAS DIVERSAS FÓRMULAS EM OBESOS

Até o presente momento, há dados conflitantes na literatura sobre qual a melhor equação a ser utilizada na estimativa do RFG em obesos. A razão disso é que os estudos até agora realizados utilizaram-se de populações heterogêneas, com diferentes graus de disfunção



renal e IMC. No entanto, muitas fórmulas demonstraram excelente *performance*, principalmente com IMC até 40 kg/m<sup>2</sup>.

Das fórmulas desenvolvidas para a população geral, o MDRD e CKD-EPI foram as duas mais estudadas, até o momento, em indivíduos obesos. Um dos motivos para sugerir seu uso em obesos, pelo menos grau I e II, é o de que estas equações foram derivadas da população norte-americana, onde o percentual de sobrepeso e obesidade é elevado. Em 2006, ano do estudo que originou a fórmula de MDRD, a prevalência de obesos nos Estados Unidos era de 30.6% (28.1 – 33.1) e, em 2009, quando derivou CKD-EPI, era de 32.7% (30 – 35.3). Atualmente a prevalência de obesos na América do Norte é de 37.3 % (33.4 – 41.3) e no Brasil é de 22.3 % (18.9 – 25.9) da população (OMS, 2020). Além disso, estas duas equações têm demonstrado os melhores resultados em alguns estudos na população obesa.

Lemoine *et al.* (2014) avaliaram a precisão da CKD-EPI em 209 indivíduos obesos (IMC  $34,8 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup>) com doença renal crônica — estágios 1-5. Houve boa correlação entre o resultado estimado por CKDEPI e o RFG medido por iohexol. Neste estudo foi sugerido que CKD-EPI tem boa acurácia para valores de IMC até 40 kg/m<sup>2</sup>, especialmente com níveis de RFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (LEMOINE *et al.*, 2014).

No estudo de Rigalleau e col. (2007) foi testada a equação da clínica *Mayo* (MCQ) em 200 pacientes diabéticos, comparando o seu desempenho com o MDRD e o CG, tendo como padrão ouro a depuração do isótopo <sup>51</sup>Cr-EDTA. O grupo amostral possuía diferentes tipos corporais e uma grande faixa de variação da função renal (8,5 - 164 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). O IMC médio foi de  $27,5 \pm 4,7$ , sendo 50 destes pacientes obesos. Os cálculos obtidos foram ajustados pela ASC antes das comparações. Para os pacientes obesos, o CG superestimou o RFG em 32%, o MDRD subestimou-o em 16%, enquanto que o cálculo por MCQ não diferiu do RFG aferido pelo método isotópico. No geral, CG estratificou corretamente 55% dos indivíduos (110/200), enquanto MDRD e MCQ estratificaram corretamente 65%, de acordo com *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) (RIGALLEAU *et al.*, 2007). Já em populações de obesos com IMC maior que 40 kg/m<sup>2</sup>, alguns estudos têm demonstrado erros com o uso da CKD-EPI e do MDRD. Em um estudo com 3611 participantes (56% obesos e 14% com obesidade grau III), a equação CKD-EPI superestimou substancialmente o RFG em homens e mulheres, mas foi considerada bastante precisa para homens e mulheres com IMC abaixo de 40 kg/m<sup>2</sup> (FOTHERINGHAM *et al.*, 2014).

Com base nos estudos anteriores, o grupo de Fernández (2017) avaliou o desempenho da combinação da ambas as fórmulas pela média CKD-EPI e MCQ. Foram incluídos 100 pacientes com diferentes graus de obesidade, IMC médio de  $37,1 \pm 7,6 \text{ kg/m}^2$  e heterogeneidade nos graus de DRC, sendo o RFG medido pela depuração de iotalamato. Nos pacientes com obesidade grau I (n= 53), a fórmula que apresentou melhor desempenho foi MCQ-CKD ( $r = 0,87$ ,  $AUC = 0,987$ , sensibilidade = 100%, especificidade = 87,8%); na obesidade grau II (n=25), os melhores desempenhos foram com MCQ e MCQ-CKD ( $AUC=0,976$ , sensibilidade = 85,7% e especificidade = 100%). Na obesidade grau III (n=22), MDRD foi a equação que apresentou menor viés e MCQ-CKD a de maior correlação com o padrão ouro ( $AUC=0,929$ ). Neste último grupo pôde-se observar uma diminuição do rendimento das fórmulas no estadiamento da doença. MCQ-CKD foi a fórmula que apresentou melhor desempenho geral nos três graus de obesidade, não sendo encontradas diferenças significativas com o padrão de referência (FERNÁNDEZ *et al.*, 2017).

No estudo desenhado por Bouquegneau e colaboradores em 2015, comparou-se o desempenho de diferentes equações em pacientes obesos após a retirada do ajuste pela ASC, também chamada de desindexação (dx) usando-se como padrão ouro a depuração plasmática de EDTA. Neste estudo, e conforme já descrito por outros autores, a fórmula CG pelo peso atual superestimou o RFG em todos os subgrupos de DRC. No entanto, ao usar o peso ideal na fórmula, o desempenho foi significativamente melhor (79% para peso ideal versus 57% do peso atual,  $p < 0,05$ ). MDRD e CKDEPI desindexados apresentaram boa acurácia para toda a população obesa (80% e 76%, respectivamente, com  $p < 0,05$ ). Com níveis elevados de RFG ( $> 60 \text{ mL/min}$ ), a *performance* de CG pelo peso ideal e  $MDRD_{dx}$  foram ligeiramente melhores do que CKDEPI. Com RFG entre 30-45 ml/min, MDRD e CKDEPI desindexadas foram razoavelmente equivalentes. (BOUQUEGNEAU *et al.*, 2015).

DONADIOA e col. (2017) analisaram o desempenho de dados da bioimpedância (massa celular corporal total, MCCT) no cálculo do RFG em pacientes com  $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$  e com função renal preservada. Neste estudo, 73 indivíduos foram incluídos, sendo feitas comparações entre as fórmulas Cockcroft-Gault, Salazar, MDRD, CKD-EPI e o *clearance* de creatinina urinário. Este último foi avaliado na urina de 2h e feita a correspondência para 24h após análise multivariada com uma alta correlação entre as medidas ( $r = 0,852$ ). A correlação linear entre creatinina urinária e MCCT ( $r = 0,804$ ,  $p < 0,0001$ ) foi ligeiramente maior ( $p = 0,1121$ ) do que com o peso corporal ( $r = 0,682$ ,  $p < 0,0001$ ). Os erros de previsão com os dados da bioimpedância foram menores quando comparados às fórmulas de Cockcroft-Gault e Salazar.

Este estudo sugere que há uma avaliação mais precisa do *clearance* quando a aferição do MCCT é adicionada à fórmula, com precisão semelhante às fórmulas de MDRD ( $r = 0,887$ ) e CKD-EPI ( $r = 0,896$ ) (DONADIOA *et al.*, 2017).

Bassiony *et al* (2020) avaliaram os efeitos da obesidade sobre a função renal em pacientes obesos grau III ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) e portadores de DRC ( $RFG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) que iriam se submeter à cirurgia bariátrica. O RFG estimado por diversas fórmulas e descritores de tamanho corporal foram comparados com os resultados do *clearance* de creatinina da urina de 24h. Os cálculos foram realizados utilizando-se MDRD, CKD-EPI, CG peso atual, CG peso ideal, CG peso magro e CG usando água corporal ajustada. Dos 82 pacientes estudados, 72% possuíam  $IMC \geq 50 \text{ kg/m}^2$  e 68,3% apresentaram proteinúria. Em relação ao ClCr medido pela urina de 24h, foi diagnosticada hiperfiltração ( $ClCr > 130 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) em 91,5% dos candidatos, sendo diretamente correlacionada com o peso corporal, IMC, circunferência de pescoço e de cintura. As equações que apresentaram valores mais próximos dos resultados do exame de urina foram CG peso atual e CG pela água corporal ajustada, ambas com menor porcentagem de erro (22,89% e 30,6%, respectivamente). Portanto, nesta população, em sua maioria de super obesos, Cockcroft-Gault pelo peso atual, apesar de superestimar o RFG, apresentou bom desempenho (BASSIONY *et al.*, 2020).

**Tabela 2.** As principais fórmulas para estimativa de RFG e suas características

Fórmulas	Medidas	Características demográficas da população	Função renal da população estudada	Vantagem	Limitações
<b>Cockcroft-Gault</b> (1976) Idade, CrS, sexo, peso	eClCr, ml/min	n= 236 Idade média 53 anos, 24% > 70 anos, 96% homens	eClCr médio de aproximadamente 78 ml/min	Simple Recomendada para ajuste da dose de medicamentos pela função renal	Correlação entre mClCr e o eClCr $r^2= 0.69$ Utilizou a urina de 24h como padrão ouro Não utilizou ensaios de CrS padronizados; eRFG antes deste procedimento era 10%-20% maior Menos precisa em extremos de idade ou de tamanho corporal. Ajuste para o sexo é empírico Não foi descrita a % de obesos no estudo
<b>MDRD</b> (2006) Idade, CrS, sexo, raça	eRFG, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	n= 1628 Idade média 50.6 anos. 60% homens. 88% brancos. 6% diabéticos. Pacientes com DRC  ASC média: 1,91 m <sup>2</sup> IMC médio: 27.6 kg/m <sup>2</sup> (H) e 26.6 kg/m <sup>2</sup> (M)	RFG médio 39.8 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> Poucos pacientes com RFG> 90 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	P30 entre 73%-93% Usa o iotalamato como padrão ouro Utiliza valores padronizados de CrS Melhora a <i>performance</i> de CG quando o RFG < 60 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Subestima a função renal normal e levemente comprometida (>60 ml/min) Não foi descrita a % de obesos no estudo
<b>CKD-EPI</b> (2009) Idade, CrS, sexo, raça	eRFG, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	n= 3896 Idade média 43 anos. 13% > 65 anos. 58% homens. 63% brancos, 32% negros, 1% asiáticos Pacientes com DRC ASC média: 1,92 m <sup>2</sup> IMC médio: 28 kg/m <sup>2</sup>	RFG médio 68 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	P30 = 91.5% com cistatina C <i>Clearance</i> de iotalamato como padrão ouro Utiliza valores padronizados de CrS Melhor que MDRD para RFG >60ml/min	Não foi descrita a % de obesos no estudo

Fonte: Adaptado de CASAL; NOLIN e BEUMER, 2019.

CrS: creatinina sérica (mg/dL); eClCr: *clearance* de creatinina estimado; mClCr: *clearance* de creatinina medido; eRFG: ritmo de filtração glomerular estimado; P30: percentual de estimativas que estavam dentro de 30% do valor de referência; (H): Homens; (M): Mulheres; DRC: Doença Renal Crônica; ASC: área de superfície corpórea; CG: Cockcroft-Gault; IMC: índice de massa corpórea (kg/m<sup>2</sup>).

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 ASPECTOS ÉTICOS**

Para a realização da pesquisa, o projeto foi encaminhado para apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) com carta de aprovação datada de 18 de novembro de 2019 e aprovado com o parecer 3.709.366 e número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 19163319.4.0000.5011 (Anexo A).

A pesquisa utilizou informações colhidas diretamente com os participantes, sendo obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), por escrito, de todos (Apêndice A). Respeitou-se as diretrizes e normas reguladoras como descritas na Resolução 196/96.

### **4.2 TIPO DE ESTUDO**

Trata-se de um estudo epidemiológico transversal com abordagem descritiva e analítica.

### **4.3 LOCAL DE ESTUDO E POPULAÇÃO**

Os dados da pesquisa foram coletados entre novembro de 2019 e junho de 2021; ocorreu em um serviço médico conveniado a planos de saúde com sede na cidade de Maceió, Alagoas, Brasil.

A amostra total compreendeu 45 (quarenta e cinco) portadores de excesso de peso que realizavam acompanhamento no referido serviço entre os anos 2019 e 2021, e que preencheram os critérios de inclusão e exclusão propostos no trabalho.

### **4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Foram incluídos na pesquisa indivíduos adultos, sendo analisadas as seguintes variáveis: a) pacientes com obesidade ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ); b) idade superior a 18 anos; e c) pacientes que faziam uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) ou diuréticos que deviam apresentar função renal estável, ou seja, sem alteração abrupta da filtração glomerular nos últimos 3 meses (lesão renal aguda foi definida como uma das alterações a seguir: elevação da creatinina sérica  $\geq 0,3 \text{ mg/dL}$  em 48h,  $\geq 1,5$  vezes o valor basal em uma semana ou redução do volume urinário  $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$  durante 6 horas. KDIGO, 2012).

#### 4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da pesquisa: presença de insuficiência renal aguda; hepatopatias (presença de sinais clínicos de insuficiência hepática), amputados, paraplégicos, cadeirantes, gestantes, portadores de insuficiência cardíaca descompensada, transplantados, obesos decorrentes de disfunções hormonais secundárias, vulneráveis (pacientes com restrição da liberdade, doença mental ou em situação de substancial diminuição de sua capacidade de decisão), pacientes com doenças infectocontagiosas, e pacientes que não apresentaram todos os dados necessários para a condução da pesquisa.

#### 4.6 PROCEDIMENTOS

A técnica de amostragem utilizada foi por conveniência. Os participantes foram avaliados em entrevista por uma equipe clínica, supervisionada por um médico nefrologista, onde foram coletadas informações por meio de um formulário padronizado (Apêndice B). Obtiveram-se informações sociodemográficas de sexo, idade (em anos completos) e etnicidade, e informações clínicas como altura (metros), peso atual (em quilogramas), presença de hipertensão arterial sistêmica (segundo os critérios da *American Heart Association*, 2017) e diabetes mellitus (critérios diagnósticos definidos pela Sociedade Brasileira de Diabetes, diretriz 2019-2020). Foram classificados de acordo com o IMC ( $\text{kg/m}^2$ ) em: obesidade grau I de 30 a 34,9, obesidade grau II de 35 a 39,9 e obesidade grau III  $\geq 40$ .

#### 4.7 EXAMES COMPLEMENTARES E FÓRMULAS ESTUDADAS

A creatinina sérica (mg/dl) foi coletada no mesmo dia que a determinação do RFG e medida usando-se espectrometria de massa, diluição isotópica (IDMS) – método de Jaffé compensado rastreável. As amostras de sangue foram coletas após 8h de jejum.

As amostras de urina de 24h foram coletadas a fim de se analisar a depuração da creatinina ( $\text{ml/min./1,73 m}^2$ ). Todos os pacientes foram ensinados a coletar a urina ao longo de 24h. O material foi coletado em recipiente esterilizado e limpo oferecido pelo laboratório. A depuração foi calculada pela fórmula  $\text{Cl}_{\text{CR}} = \text{Creatinina Urinária} \times \text{Volume urinário} / \text{Creatinina plasmática} \times 1440$ . Também analisamos a proteinúria de 24h (mg/24h).

Todas as fórmulas utilizadas para definir o RFG estão descritas na Tabela 3. Nas fórmulas originais foram feitas análises modificando o peso atual pelo peso ideal (PI) utilizando-se a fórmula  $PI = IMC \text{ desejável (sendo 22 para homens e 21 para mulheres)} \times (altura)^2$ ; também pela área de superfície corpórea calculada ( $ASC_{calc}$ ) individualmente para cada paciente pela fórmula de *Dubois Dubois*,  $ASC = 0,007184 \times (altura^{0,725}) \times (peso^{0,425})$ . Optou-se ainda por desindexar (dx), ou seja, retirar o ajuste protocolar de CKD-EPI e MDRD por  $1,73m^2$  para avaliar se com esta conduta haveria mais diagnósticos de hiperfiltração glomerular, que foi definida como  $RFG > 140 \text{ ml/min}$ .

**Tabela 3:** Fórmulas utilizadas no estudo

Fórmula	Cálculo
Cockcroft-Gault	$Cl_{CR} = [(140 - idade) \times peso^*] / (Cr_p \times 72); \times 0,85 \text{ se mulher}$
MDRD	$Cl_{CR} = 186 \times Cr_p^{-1,154} \times idade^{-0,203} \times (0,742 \text{ se mulher}) \times (1,21 \text{ se negro})$
CKD-EPI	<p>Sexo masculino, raça negra e <math>Cr_p &lt; 0,9</math>: <math>Cl_{CR} = 163 \times (creatinina/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{idade}</math></p> <p>Sexo masculino, raça negra e <math>Cr_p &gt; 0,9</math>: <math>Cl_{CR} = 163 \times (creatinina/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{idade}</math></p> <p>Sexo masculino, raça não negra e <math>Cr_p &lt; 0,9</math>: <math>Cl_{CR} = 141 \times (Cr_p / 0,9)^{-0,411} \times 0,993^{idade}</math></p> <p>Sexo masculino, raça não negra e <math>Cr_p &gt; 0,9</math>: <math>Cl_{CR} = 141 \times (Cr_p / 0,9)^{-1,209} \times 0,993^{idade}</math></p> <p>Sexo feminino, raça negra e <math>Cr_p &lt; 0,7</math>: <math>Cl_{CR} = 166 \times (Cr_p / 0,7)^{-0,329} \times 0,993^{idade}</math></p> <p>Sexo feminino, raça negra e <math>Cr_p &gt; 0,7</math>: <math>Cl_{CR} = 166 \times (Cr_p / 0,7)^{-1,209} \times 0,993^{idade}</math></p> <p>Sexo feminino, raça não negra e <math>Cr_p &lt; 0,7</math>: <math>Cl_{CR} = 144 \times (Cr_p / 0,7)^{-0,329} \times 0,993^{idade}</math></p> <p>Sexo feminino, raça não negra e <math>Cr_p &gt; 0,7</math>: <math>Cl_{CR} = 144 \times (Cr_p / 0,7)^{-1,209} \times 0,993^{idade}</math></p>
MCQ	$Cl_{CR} = \exp [1,911 + (5,249 / Cr_p) - (2,114 / Cr_p^2) - (0,00686 \times idade) - 0,205 \text{ se sexo feminino}]$
MCQ-CKD	$Cl_{CR} = (CKD-EPI + Mayo) / 2$
Sobh	$Cl_{CR} = [(140 - idade) / Cr_p] \times (peso^{*0,54}) \times (altura^{*0,4}) \times 0,014$

---

Salazar

Sexo masculino:  $Cl_{CR} = [137 - idade] \times [(0,285 \times peso^*) + (12,1 \times altura^{**2})] / Cr_p \times 51$   
 Sexo feminino:  $Cl_{CR} = [146 - idade] \times [(0,287 \times peso^*) + (9,74 \times altura^{**2})] / Cr_p \times 60$

---

Fonte: própria autora.

Cr<sub>p</sub>: creatinina plasmática (mg/dl); V: volume urinário (ml/24h); Cl<sub>Cr</sub>: *clearance* de creatinina (ml/min); PI: peso ideal (kg); ASC: área de superfície corpórea (m<sup>2</sup>); IMC: índice de massa corpórea (kg/m<sup>2</sup>); IMC desejável: 22 para homens e 21 para mulheres. \*Peso em quilogramas; \*\*Altura em metros. As fórmulas de Mayo, Sobh e Salazar possuem em seus cálculos o ajuste pela área de superfície corpórea.

## 4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa computacional *Statistical Analysis System* (SAS), versão 9.4.

### 4.8.1 ESTATÍSTICA DESCRITIVA

As variáveis quantitativas foram expressas como média  $\pm$  desvio padrão (DP), e as qualitativas como frequência e porcentagem. Os resultados das 7 (sete) equações que estimam o RFG foram comparados utilizando-se o coeficiente de correlação linear de Pearson (optou-se por este método devido à relação linear entre as variáveis contínuas), gráficos de Bland-Altman e pela comparação entre áreas sob a curva ROC com o *clearance* de creatinina medido na urina de 24h. Na comparação entre as áreas sob a curva ROC, empregou-se um procedimento não paramétrico (DELONG *et al.*, 1988). Medidas de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e acurácia para um ponto de corte menor ou igual a 60 ml/min foram calculadas para as sete equações. Foi considerado significativo um valor de  $p < 0.05$ . Medidas de viés e viés relativo (erro %) foram calculadas para as sete equações. O erro preditivo médio ( $MPE = \frac{\sum(Y_i - Y)}{n}$ , onde  $Y_i$  é o valor estimado e  $Y$  é o valor de *CLCr*24h medido) foi definido como o viés. O viés relativo (% erro) de cada equação, ou o quão bem ela representa a real função renal, foi avaliada pela comparação de seus resultados com o método padrão ouro; para isso, empregou-se a seguinte fórmula:  $(Erro\ (\%) = \sum \frac{(Y_i - Y)}{Y} / n)$ . Realizou-se as medias de viés por faixas de IMC e acurácia global devido ao número reduzido de pacientes com obesidade grau III; estes foram incorporados à faixa de obesidade grau II. As análises foram realizadas pelo programa SAS 9.4.

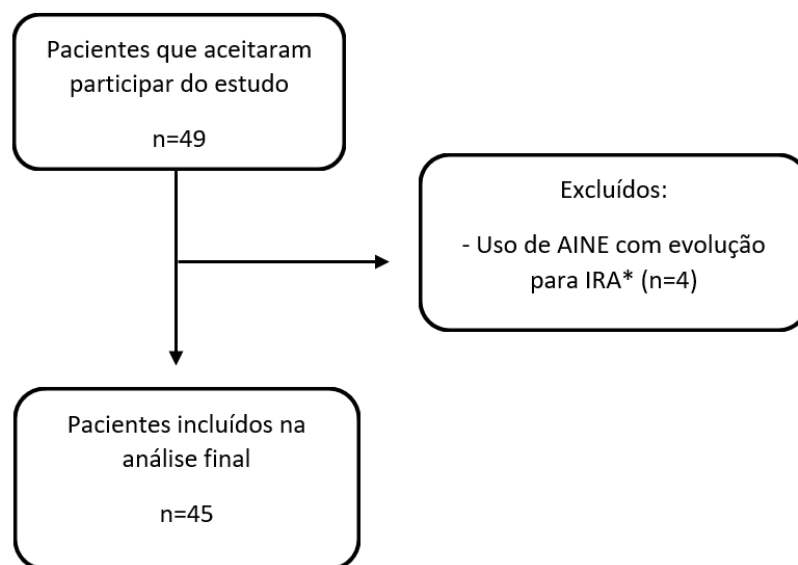


## 4.8.2 RESULTADOS

### Dados gerais da amostra

O estudo iniciou-se com 56 pacientes; destes, 4 foram excluídos por estarem em uso de anti-inflamatório, apresentando aumento da creatinina sérica, e 7 por dados incompletos (Figura 1). A amostra final foi composta por 45 pacientes, sendo 51,11% homens com média de idade de  $55,93 \pm 11,39$  anos, e não-negros 75,56%. A média de IMC foi  $35,87 \pm 4,62$  ( $30,12 - 48,89$ )  $\text{kg/m}^2$ , sendo que a maioria foi composta de obesidade grau I (48,89%) e apenas 6 pacientes (13,33%) apresentaram  $\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$  (obesidade grau III). O RFG aferido pela urina de 24h teve média de  $73,38 \pm 35,92$  ( $12,00 - 169,70$ )  $\text{ml/min/1.73m}^2$ , e por esta medida o diagnóstico de DRC foi feito em 16 (35,55%) dos pacientes. Em relação às comorbidades estudadas, 66,67% eram hipertensos e 40% diabéticos. A proteinúria de 24h foi realizada em 27 pacientes (60%), e a média desta foi de  $237,83 \pm 303,77$ . As características gerais da amostra estão descritas na Tabela 4. Os resultados dos RFG estimados por todas as fórmulas e medidos pela urina de 24h podem ser observados na Tabela 5.

**Figura 1.** Fluxograma do estudo



\*AINE: anti-inflamatório não esteroidal; IRA: insuficiência renal aguda

**Tabela 4.** Dados gerais da amostra (n=45)

<b>Variáveis</b>	<b>Resultados</b>
<b>Idade (anos)</b>	55,93 ± 11,39
<b>Sexo</b>	
Feminino	22 (48,89%)
<b>Etnicidade</b>	
Negro	11 (24,44%)
<b>Peso (kg)</b>	95,83 ± 17,31
<b>Altura (cm)</b>	163,07 ± 8,88
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	35,87 ± 4,62
30-34,99	22 (48,89%)
35-39,99	17 (37,78%)
≥ 40	6 (13,33%)
<b>ASC [<i>Dubois Dubois</i> (m<sup>2</sup>)]</b>	2 ± 0,21
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	1,20 ± 0,50
<b>HAS</b>	30 (66,67%)
<b>Diabetes mellitus</b>	18 (40,00%)
<b>Cl<sub>Cr</sub> urina 24h (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	73,38 ± 35,92
<b>Uprot24h (mg/24h)</b>	237,83 ± 303,77
(n = 27)	

IMC: índice de massa corpórea; ASC: área de superfície corpórea; HAS: Hipertensão Arterial sistêmica; RFG: Ritmo de Filtração Glomerular; Cl<sub>Cr</sub> urina 24h: *clearance* de creatinina na urina de 24h; Sobh PI: cálculo realizado pelo peso ideal; Cockcroft-Gault PI: cálculo realizado pelo peso ideal; Cockcroft-Gault ASC<sub>calc</sub>: cálculo realizado pela área de superfície corpórea calculada pela fórmula de *Dubois Dubois*; Uprot24h: proteinúria em urina de 24h. Os dados foram expressos como porcentagem, média ± desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartilico.

**Tabela 5.** Valores do RFG com diferentes fórmulas de acordo com o grau de obesidade

<b>Fórmula</b>	<b>Obesidade grau I n = 22</b>	<b>Obesidade grau II e III n = 23</b>
<b>Cl<sub>Cr</sub> urina 24h</b>	72.84 (± 32.73)	73.90 (±39.47)
<b>MDRD</b>	72.74 (± 25.49)	84.00 (± 37.95)
<b>CKD-EPI</b>	70.05 (± 26.32)	68.93 (± 31.87)
<b>Cockroft-Gault</b>	87.45 (± 29.06)	105.92 (± 42.82)
<b>Cockroft-GaultPI</b>	65.18 (± 22.07)	71.28 (± 30.79)
<b>Sobh</b>	93.98 (± 32.33)	106.06 (± 44.18)
<b>SobhPI</b>	80.16 (± 27.81)	85.66 (± 36.91)
<b>Salazar</b>	77.81 (± 26.04)	86.87 (± 36.74)
<b>SalazarPI</b>	68.70 (± 23.30)	72.61 (± 32.22)
<b>MCQ</b>	79.66 (± 24.64)	75.94 (± 30.25)
<b>MCQ-CKD</b>	74.86 (± 23.48)	72.43 (± 29.51)
<b>MDRD<sub>dx</sub></b>	79.65 (± 27.82)	84.00 (± 37.95)
<b>CKD-EPI<sub>dx</sub></b>	76.72 (± 28.76)	81.93 (± 35.37)
<b>Cockroft-Gault<sub>ASC</sub></b>	79.73 (± 26.64)	88.47 (± 37.43)

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; Sobh PI: cálculo realizado pelo peso ideal; Cockroft-Gault PI: cálculo realizado pelo peso ideal sem ajuste para área de superfície corpórea; Cockroft-Gault ASC<sub>calc</sub>: cálculo realizado pela área de superfície corpórea calculada pela fórmula de *Dubois Dubois*. CKD-EPI<sub>dx</sub> e MDRD<sub>dx</sub>: fórmulas cuja área de superfície corpórea padrão (1.73m<sup>2</sup>) foi retirada do cálculo. Cl<sub>Cr</sub>: *Clearance* de creatinina na urina de 24h.

### **Impacto das indexações pela área de superfície corpórea de 1.73m<sup>2</sup> ou calculada**

Os resultados de RFG — com e sem indexação pela área de superfície corpórea de 1.73m<sup>2</sup> — foram os seguintes: na obesidade grau I, CKD-EPI 70.05 ± 26.32 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e CKD-EPI<sub>dx</sub> 76.72 ± 28.76 ml/min (diferença de 6,67 ml/min); na obesidade grau II e III, CKD-EPI 68.93 ± 31.87 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e CKD-EPI<sub>dx</sub> 81.93 ± 35.37 ml/min (diferença de 13 ml/min). Pela equação de MDRD, os resultados com e sem indexação foram na obesidade grau I MDRD 72.74 ± 25.49 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e MDRD<sub>dx</sub> 79.65 ± 27.82 ml/min (diferença de 6,91 ml/min) e obesidade grau II e III MDRD 70.50 ± 34.13 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e MDRD<sub>dx</sub> 84.00 ± 37.95 ml/min (diferença de 13,5 ml/min). Em relação à fórmula de Cockroft-Gault, o resultado na obesidade grau I foi de 87.45 ± 29.06 ml/min (comumente usada sem nenhuma indexação) e 79.73 ± 26.64

ml/min indexada para ASC calculada (diferença de 7,72 ml/min); na obesidade grau II e III foi de  $105.92 \pm 42.82$  ml/min sem o ajuste, e de  $88.47 \pm 37.43$  ml/min para ASC calculada (diferença de 17,45 ml/min).

### Impacto do uso do Peso Ideal

Ao utilizarmos o peso ideal nas fórmulas, encontramos diferenças que serão descritas a seguir: na obesidade grau I, Cockcroft-Gault com peso atual  $87.45 \pm 29.06$  ml/min e pelo peso ideal,  $65.18 \pm 22.07$  ml/min (diferença de 22,27 ml/min); na obesidade grau II e III, Cockcroft-Gault com peso atual  $105.92 \pm 42.82$  ml/min e pelo peso ideal,  $71.28 \pm 30.79$  ml/min (diferença de 34,64 ml/min). Na fórmula de Sobh o resultado foi de  $93.98 \pm 32.33$  ml/min na obesidade grau I e, ao realizar o ajuste pelo peso ideal, foi de  $80.16 \pm 27.81$  ml/min (13,82 ml/min de redução). Na obesidade grau II e III o resultado foi de  $106.06 \pm 44.18$  ml/min, e ao realizar o ajuste pelo peso ideal foi de  $85.66 \pm 36.91$  ml/min (20,4 ml/min de redução). Na fórmula de Salazar o resultado foi de  $77.81 \pm 26.04$  na obesidade grau I e, ao realizar o ajuste pelo peso ideal, o mesmo foi de  $68.70 \pm 23.30$  ml/min (9,11 ml/min de redução); na obesidade grau II e III, Salazar pelo peso atual foi de  $86.87 \pm 36.74$  ml/min e, pelo peso ideal, de  $72.61 \pm 32.22$  ml/min (14,26 ml/min de redução).

Na Tabela 6 está a distribuição dos resultados de filtração nas diferentes fórmulas estudadas de acordo com as faixas de filtração glomerular pela classificação KDIGO de DRC.

**Tabela 6.** Distribuição de frequências de RFG de acordo com a classificação KDIGO (n=45)

Fórmulas	< 30ml/min	30-60ml/min	60-90ml/min	>90ml/min
<b>CKD-EPI</b>	1 (2,22%)	21 (46,67%)	10 (22,22%)	13 (28,89%)
<b>CKD-EPI<sub>dx</sub></b>	1 (2,22%)	15 (33,33%)	14 (31,11%)	15 (33,33%)
<b>MDRD</b>	2 (4,44%)	18 (40,00%)	12 (26,67%)	13 (28,89%)
<b>MDRD<sub>dx</sub></b>	1 (2,22%)	13 (28,89%)	15 (33,33%)	16 (35,56%)
<b>MCQ</b>	1 (2,22%)	10 (22,22%)	19 (42,22%)	15 (33,33%)
<b>MCQ-CKD</b>	1 (2,22%)	13 (28,89%)	18 (40,00%)	13 (28,89%)
<b>Sobh</b>	1 (2,22%)	4 (8,89%)	18 (40,00%)	22 (48,89%)
<b>Sobh PI</b>	1 (2,22%)	11 (24,44%)	18 (40,00%)	15 (33,33%)
<b>Cockcroft-Gault</b>	1 (2,22%)	6 (13,33%)	14 (31,11%)	24 (53,33%)

<b>Cockroft-Gault PI</b>	1 (2,22%)	19 (42,22%)	15 (33,33%)	10 (22,22%)
<b>Cockroft-Gault ASC<sub>calc</sub></b>	1 (2,22%)	11 (24,44%)	17 (37,78%)	16 (35,56%)
<b>Salazar</b>	1 (2,22%)	12 (26,67%)	15 (33,33%)	17 (37,78%)
<b>Salazar PI</b>	1 (2,22%)	17 (37,78%)	17 (37,78%)	10 (22,22%)
<b>CICr 24h</b>	3 (6,67%)	14 (31,11%)	17 (37,78%)	11 (24,44%)

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; Sobh PI: cálculo realizado pelo peso ideal; Cockroft-Gault PI: cálculo realizado pelo peso ideal sem ajuste para área de superfície corpórea; Cockroft-Gault ASC<sub>calc</sub>: cálculo realizado pela área de superfície corpórea calculada pela fórmula de *Dubois Dubois*. CKD-EPI<sub>dx</sub> e MDRD<sub>dx</sub>: fórmulas cuja área de superfície corpórea padrão (1.73m<sup>2</sup>) foi retirada do cálculo.

**Tabela 7.** Correlação de Pearson entre as diferentes fórmulas e a depuração de creatinina na urina de 24h, de acordo com os graus de obesidade

<b>Fórmulas</b>	<b>Correlação (IC 95 %) Obesidade grau I</b>	<b>Correlação (IC 95 %) Obesidade grau II e III</b>
<b>MDRD</b>	0,66 (0,33; 0,85)	0,82 (0,61; 0,92)
<b>CKD-EPI</b>	0,65 (0,32; 0,84)	0,74 (0,47; 0,88)
<b>Cockroft-Gault</b>	0,70 (0,40; 0,87)	0,72 (0,43; 0,87)
<b>Cockroft-GaultPI</b>	0,71 (0,40; 0,87)	0,77 (0,52; 0,90)
<b>Sobh</b>	0,72 (0,43; 0,88)	0,71 (0,41; 0,87)
<b>SobhPI</b>	0,72 (0,43; 0,88)	0,73 (0,46; 0,88)
<b>Salazar</b>	0,71 (0,41; 0,87)	0,76 (0,51; 0,89)
<b>SalazarPI</b>	0,71 (0,41; 0,87)	0,78 (0,55; 0,90)
<b>MCQ</b>	0,65 (0,32; 0,84)	0,73 (0,46; 0,88)
<b>MCQ-CKD</b>	0,71 (0,41; 0,87)	0,78 (0,54; 0,90)
<b>MDRD<sub>dx</sub></b>	0,65 (0,32; 0,84)	0,78 (0,55; 0,90)
<b>CKD-EPI<sub>dx</sub></b>	0,64 (0,29; 0,83)	0,71 (0,41; 0,87)
<b>Cockroft-Gault ASC<sub>calc</sub></b>	0,73 (0,45; 0,88)	0,78 (0,54; 0,90)

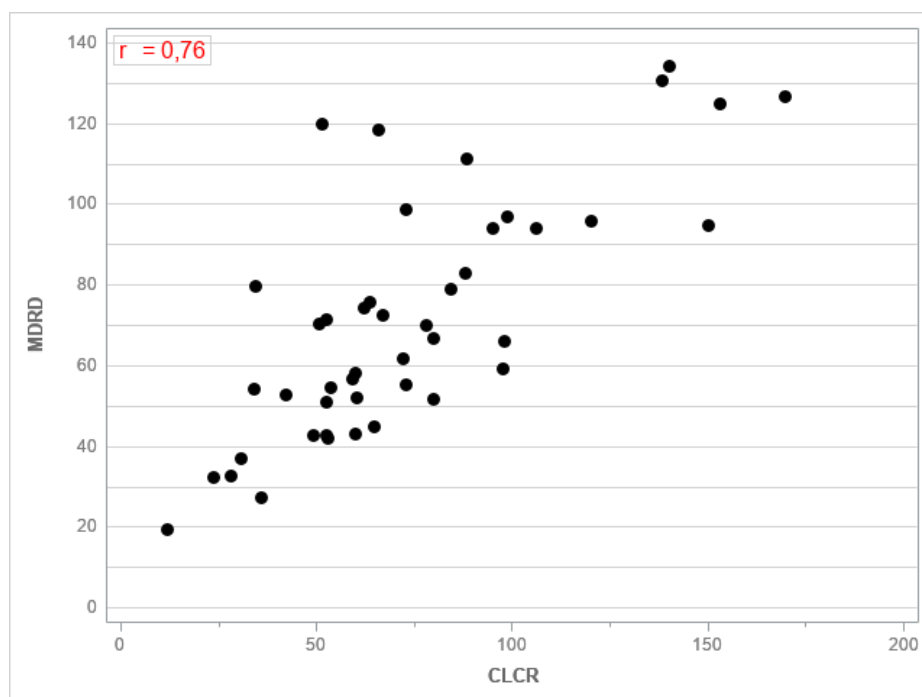
CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; Sobh PI: cálculo realizado pelo peso ideal; Cockroft-Gault PI: cálculo realizado pelo peso ideal sem ajuste para área de

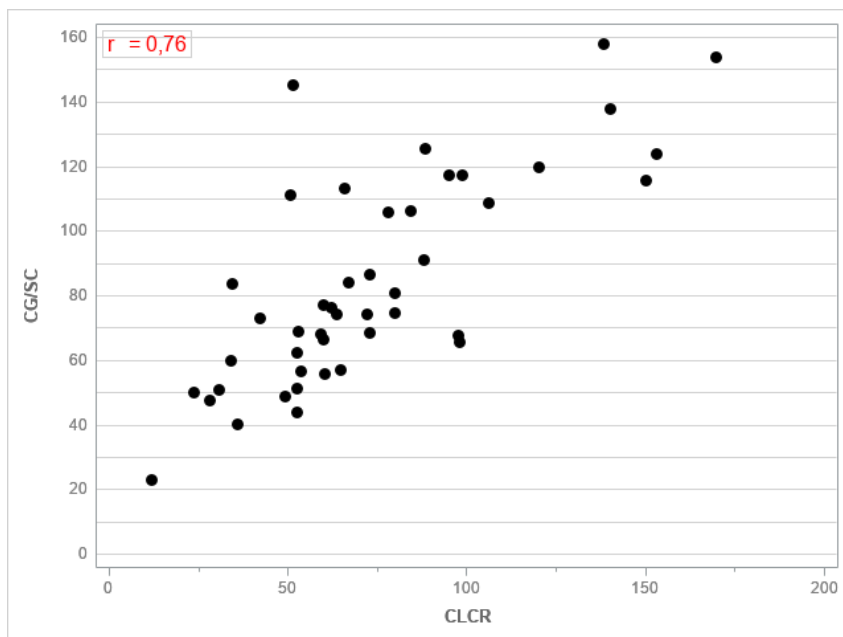
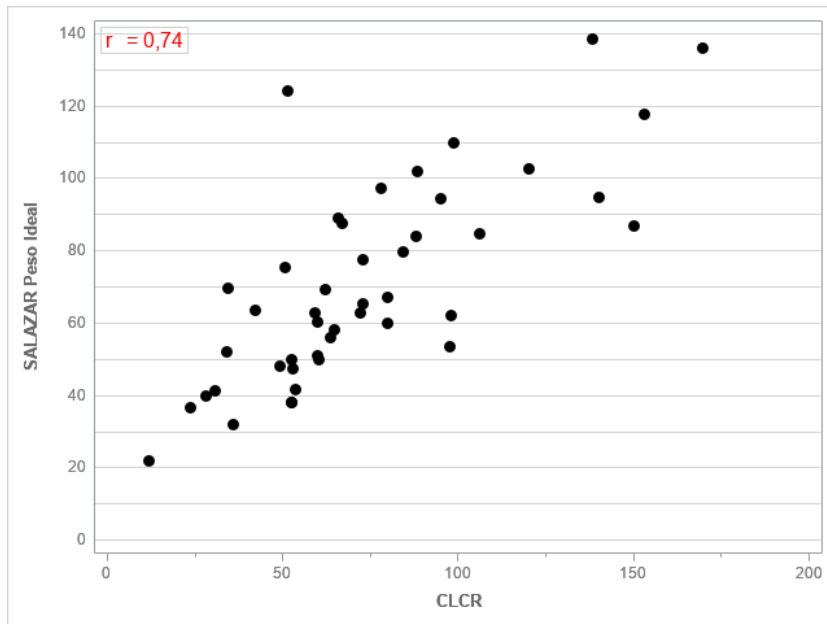
superfície corpórea; Cockroft-Gault  $ASC_{calc}$ : cálculo realizado pela área de superfície corpórea calculada pela fórmula de *Dubois Dubois*. CKD-EPI<sub>dx</sub> e MDRD<sub>dx</sub>: fórmulas cuja área de superfície corpórea padrão (1.73m<sup>2</sup>) foi retirada do cálculo.

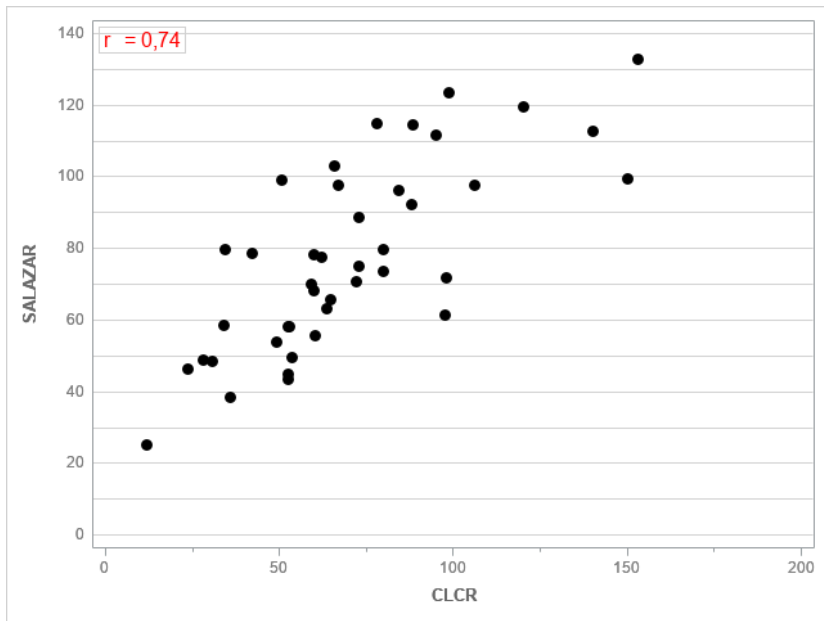
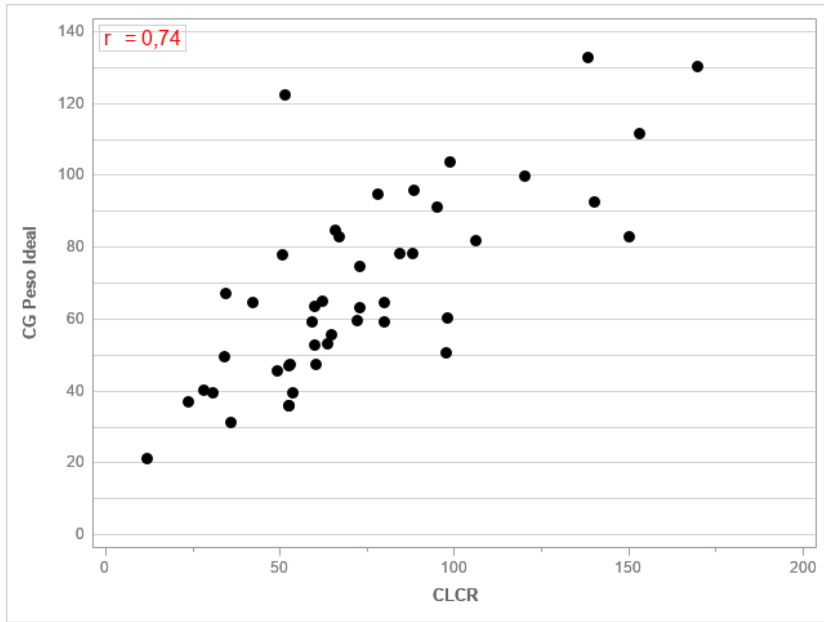
Na Tabela 7 foi feita a correlação de Pearson das 13 (treze) equações com a depuração de creatinina na urina de 24h, encontrando-se na obesidade grau I as maiores correlações com Cockroft-Gault  $ASC_{calc}$  ( $r = 0,73$ ), Sobh ( $r = 0,72$ ), SobhPI ( $r = 0,72$ ), seguidas por Cockroft-GaultPI ( $r = 0,71$ ), Salazar ( $r = 0,71$ ), SalazarPI ( $r = 0,71$ ), MCQ-CKD ( $r = 0,71$ ). A menor correlação apresentada foi com CKD-EPI<sub>dx</sub> ( $r = 0,64$ ). Neste subgrupo, as fórmulas amplamente utilizadas na prática apresentaram as seguintes correlações: MDRD ( $r = 0,66$ ), CKD-EPI ( $r = 0,65$ ) e Cockroft-Gault ( $r = 0,70$ ).

Nas obesidades grau II e III, as maiores correlações encontradas foram MDRD ( $r = 0,82$ ), SalazarPI ( $r = 0,78$ ), MCQ-CKD ( $r = 0,78$ ), MDRD<sub>dx</sub> ( $r = 0,78$ ) e Cockroft-Gault  $ASC_{calc}$  ( $r = 0,78$ ), seguida de Cockroft-GaultPI ( $r = 0,77$ ). As menores correlações foram com Sobh ( $r = 0,71$ ) e CKD-EPI<sub>dx</sub> ( $r = 0,71$ ). Na Figura 2 estão demonstradas as correlações lineares entre as diferentes fórmulas e o *clearance* de creatinina na urina de 24h.

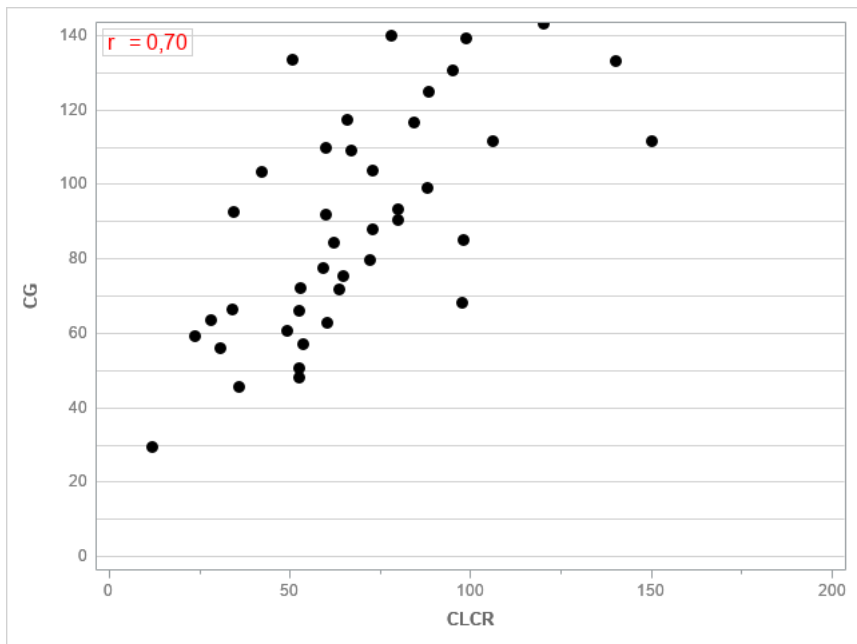
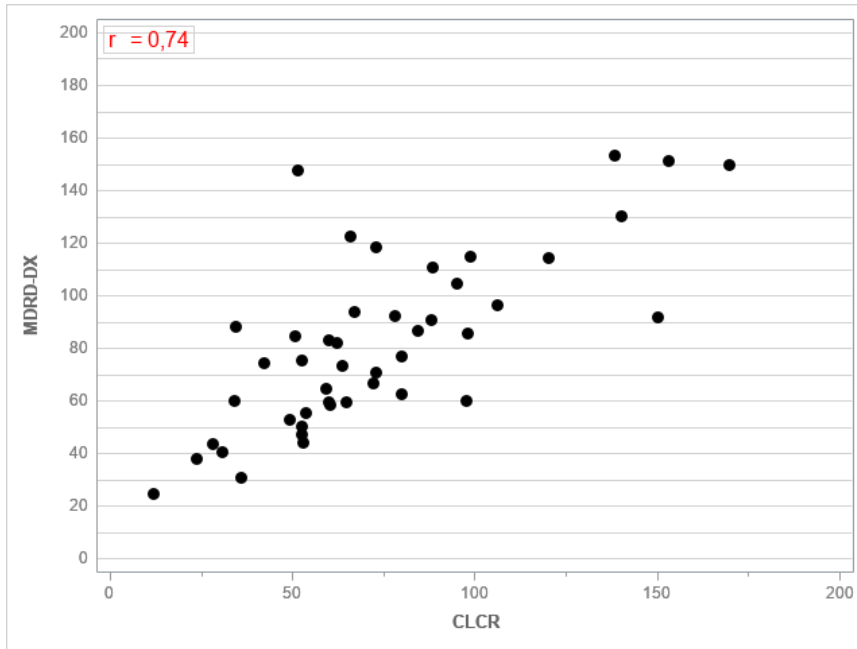
**Figura 2.** Gráficos de dispersão entre os valores de RFG estimados pelas diferentes fórmulas e o *clearance* de creatinina na urina de 24h

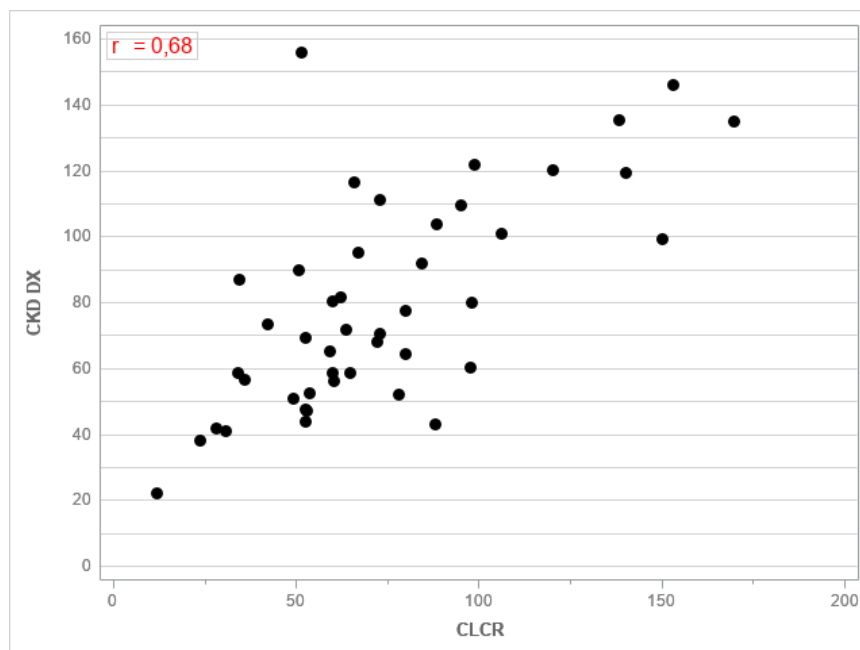












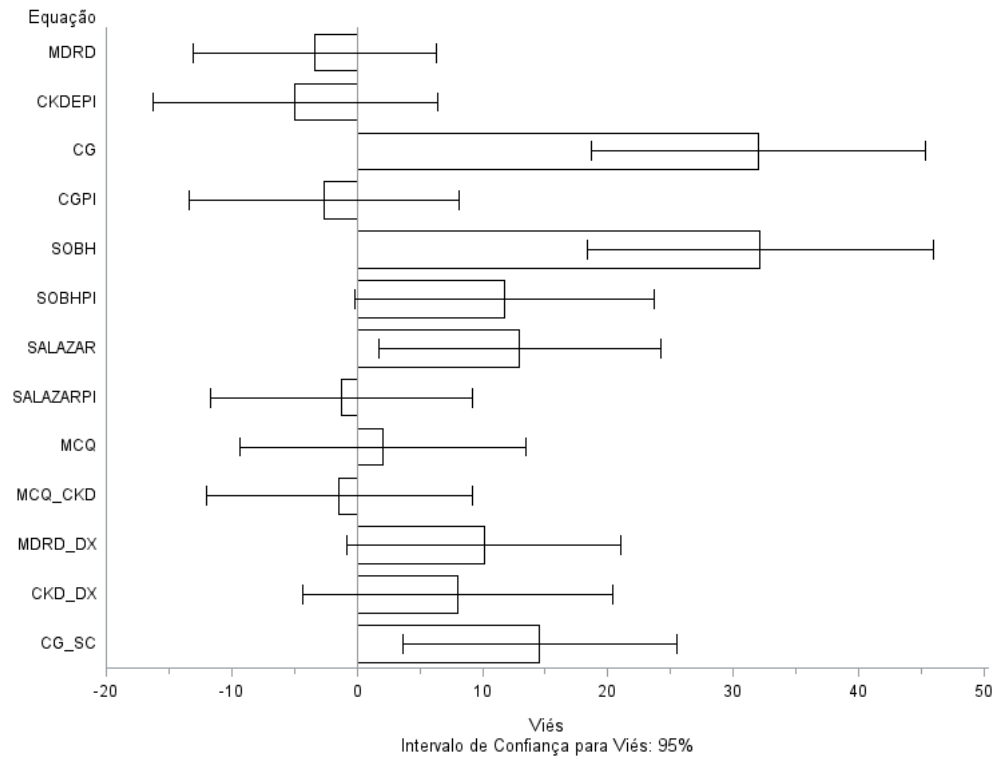
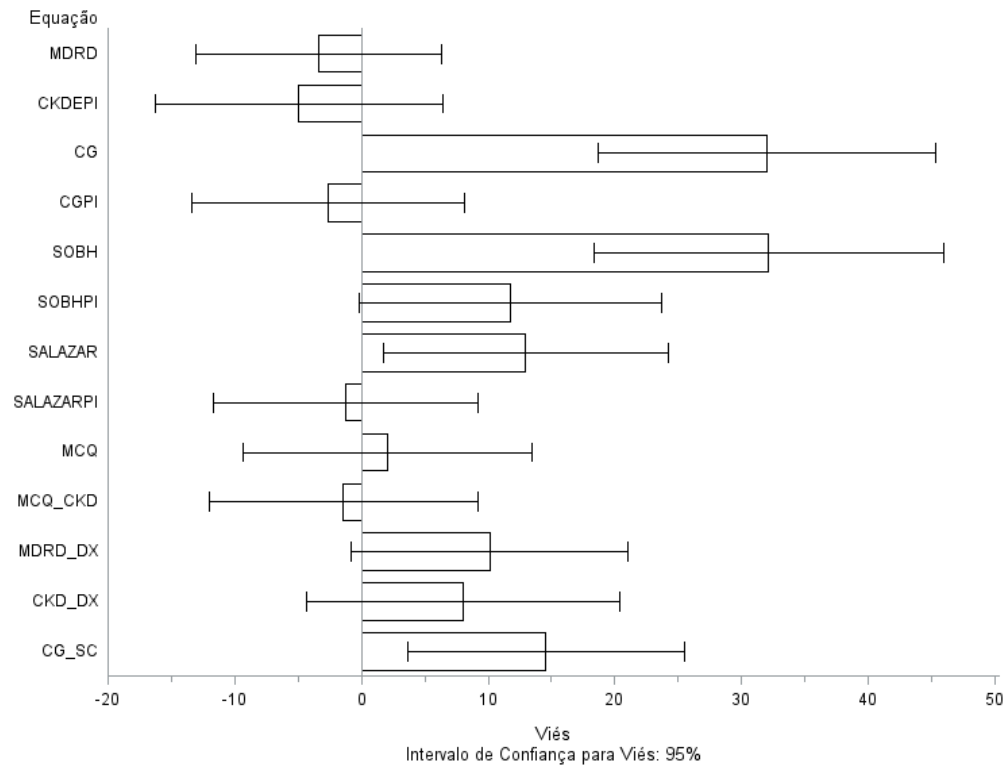
CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; Sobh PI: cálculo realizado pelo peso ideal; Cockcroft-Gault PI: cálculo realizado pelo peso ideal sem ajuste para área de superfície corpórea; Cockcroft-Gault ASC<sub>calc</sub>: cálculo realizado pela área de superfície corpórea calculada pela fórmula de *Dubois Dubois*. CKD-EPI<sub>dx</sub> e MDRD<sub>dx</sub>: fórmulas cuja área de superfície corpórea padrão (1.73m<sup>2</sup>) foi retirada do cálculo. CICr: *Clearance* de creatinina na urina de 24h.

Na Tabela 8 estão descritos os vieses, conforme o erro preditivo médio, das equações. A maioria das equações apresentou viés abaixo de 10 ml/min na obesidade grau I. As equações MDRD, CKD-EPI, Cockcroft-GaultPI, SobhPI, Salazar, SalazarPI, MCQ, MCQ-CKD, MDRD<sub>dx</sub>, CKD-EPI<sub>dx</sub> e Cockcroft-Gault ASC<sub>calc</sub> não apresentaram vieses significativos, destacando a equação MDRD com um menor viés –A de -0,10 mL/min/m. Por outro lado, Cockcroft-Gault e Sobh apresentaram vieses significativamente positivos, destacando Sobh com o maior viés – de 21,14 ml/min. Para obesidade de grau II e III, a metade das equações apresentou viés abaixo de 10 ml/min. As equações MDRD, CKD-EPI, Cockcroft-GaultPI, SobhPI, SalazarPI, MCQ, MCQ-CKD, MDRD<sub>dx</sub> e CKD-EPI<sub>dx</sub> não apresentaram vieses significativos, destacando a equação SalazarPI com um menor viés – de -1,28 ml/min. Por outro lado, Cockcroft-Gault, Sobh, Salazar e Cockcroft-Gault ASC<sub>calc</sub> apresentaram um viés significativamente positivo, destacando Sobh com o maior viés – de 32,16 ml/min.

**Tabela 8.** Viés (erro preditivo médio) das fórmulas estudadas de acordo com os graus de obesidade

<b>Fórmulas</b>	<b>Média (IC 95 %) Obesidade grau I</b>	<b>Média (IC 95 %) Obesidade grau II e III</b>
<b>MDRD</b>	-0.10 (-10.97, 10.78) ± 24.53	- 3.40 (-13.14, 6.35) ± 22.54
<b>CKD-EPI</b>	-2.78 (-13.84, 8.27) ± 24.93	- 4.97 (-16.32, 6.38) ± 26.25
<b>Cockroft-Gault</b>	14.61 (4.13, 25.10) ± 23.65	32.02 (18.74, 45,31) ± 30.72
<b>Cockroft-GaultPI</b>	-7.66 (-17.83, 2.51) ± 22.93	-2.62 (-13.39, 8.16) ± 24.92
<b>Sobh</b>	21.14 (10.51, 31.77) ± 23.98	32.16 (18.36, 45.96) ± 31.91
<b>SobhPI</b>	7.32 ( -2.74, 17.38) ± 22.69	11.77 (-0.16, 23,69) ± 27.58
<b>Salazar</b>	4.97 ( -5.18, 15,12) ± 22.90	12.97 (1.70, 24.24) ± 26.07
<b>SalazarPI</b>	-4.14 (-14.28, 6.00) ± 22.87	-1.28 (-11.72, 9.15) ± 24.13
<b>MCQ</b>	6.82 (-4.14, 17.78) ± 24.72	2.05 (-9.41, 13.51) ± 26.50
<b>MCQ-CKD</b>	2.02 (-8.07, 12.11) ± 22.76	-1.46 (-12.07, 9.14) ± 24.52
<b>MDRD<sub>dx</sub></b>	6.81 ( -4.43, 18.05) ± 25.35	10.10 (-0.78, 20.98) ± 25.17
<b>CKD-EPI<sub>dx</sub></b>	3.88 (- 7.69, 15.45) ± 26.10	8.03 (-4.33, 20.38) ± 28.57
<b>Cockroft-Gault ASC<sub>calc</sub></b>	6.89 (- 2.95, 16.73) ± 22.19	14.57 (3.62, 25.51) ± 25.31

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; Sobh PI: cálculo realizado pelo peso ideal; Cockroft-Gault PI: cálculo realizado pelo peso ideal sem ajuste para área de superfície corpórea; Cockroft-Gault ASC<sub>calc</sub>: cálculo realizado pela área de superfície corpórea calculada pela fórmula de *Dubois Dubois*. CKD-EPI<sub>dx</sub> e MDRD<sub>dx</sub>: fórmulas cuja área de superfície corpórea padrão (1.73m<sup>2</sup>) foi retirada do cálculo. C1Cr: *Clearance* de creatinina na urina de 24h. IC: intervalo de confiança. DP: desvio padrão.

**Figura 3.** Graus de viés das diferentes fórmulas na obesidade grau I**Figura 4.** Graus de viés nas diferentes fórmulas na obesidade grau II e III

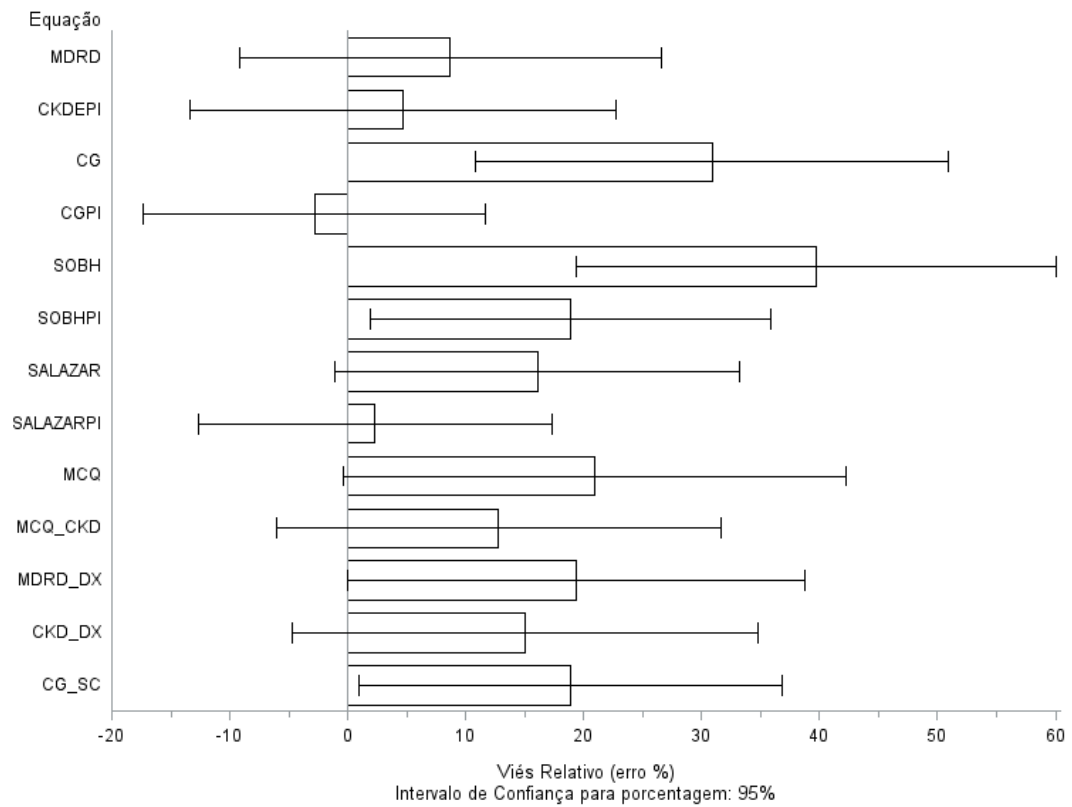
**Tabela 9.** Viés relativo (% de erro), conforme erro preditivo médio das diferentes fórmulas, de acordo com o grau de obesidade

Equação	Obesidade grau I n = 22			Obesidade grau II e III n = 23		
	VR	DP	IC95%	VR	DP	IC95%
<b>MDRD</b>	8.66	40.33	[-9.22 – 26.55 ]	4.00	38.43	[-12.62 – 20.62]
<b>CKD-EPI</b>	4.67	40.71	[-13.38 – 22.71]	3.84	41.79	[-14.22 – 21,91]
<b>Cockroft-Gault</b>	30.88	45.26	[10.81 – 50.95 ]	64.29	67.54	[ 35.09 – 93.50]
<b>Cockroft-GaultPI</b>	-2.84	32.76	[-17.36 –11.69]	8.90	42.96	[ -9.68 – 27.47]
<b>Sobh</b>	39.66	45.87	[19.33 – 60.00]	63.21	67.88	[ 33.86 – 92.57]
<b>SobhPI</b>	18.86	38.35	[1.86 – 35.86 ]	30.78	53.41	[ 7.68 – 53.87]
<b>Salazar</b>	16.07	38.69	[-1,09 – 33.22]	33.05	52.30	[ 10.43 – 55.67]
<b>SalazarPI</b>	2.30	33.92	[-12.74 –17.34]	10.20	42.67	[ -8.25 – 28.66]
<b>MCQ</b>	20.88	48.15	[-0.47 – 42.23]	14.11	37.53	[-2.12 – 30.34]
<b>MCQ-CKD</b>	12.77	42.53	[-6.09 – 31.63]	8.98	37.29	[ -7.15 – 25.10]
<b>MDRD<sub>dx</sub></b>	19.33	43.75	[-0.06 – 38.73]	26.33	50.04	[ 4.69 – 47.97]
<b>CKD-EPI<sub>dx</sub></b>	15.02	44.57	[-4.75 – 34.78]	25.65	52.77	[ 2.83 – 48.47]
<b>Cockroft-Gault</b>	18.84	40.53	[0.87 – 36.80]	34.80	51.27	[ 12.62 – 56.97]
<b>ASC<sub>calc</sub></b>						

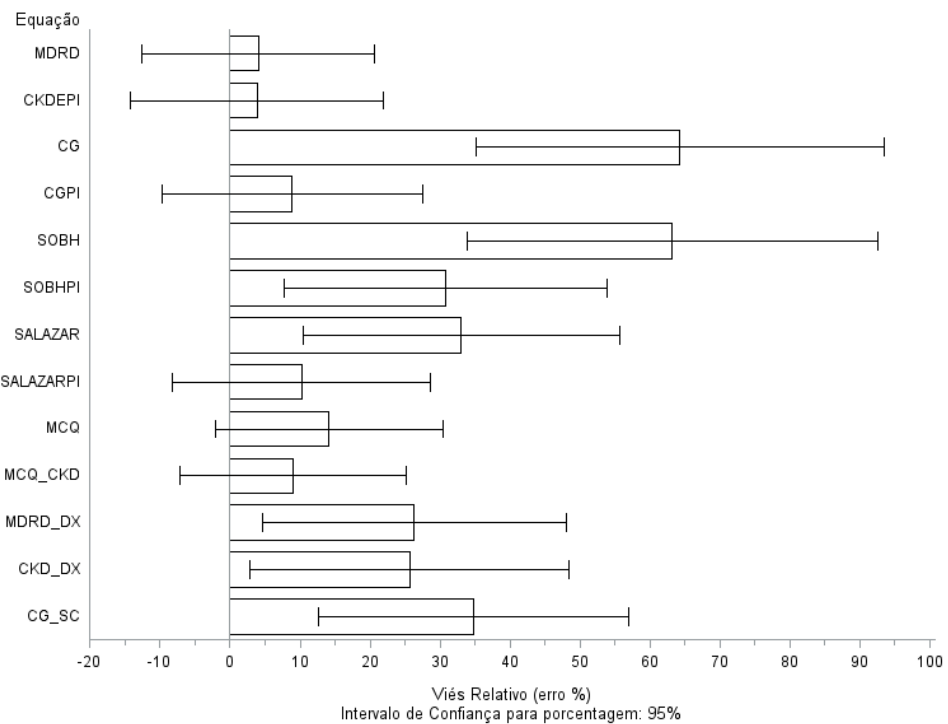
CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; Sobh PI: cálculo realizado pelo peso ideal; Cockroft-Gault PI: cálculo realizado pelo peso ideal sem ajuste para área de superfície corpórea; Cockroft-Gault ASC<sub>calc</sub>: cálculo realizado pela área de superfície corpórea calculada pela fórmula de *Dubois Dubois*. CKD-EPI<sub>dx</sub> e MDRD<sub>dx</sub>: fórmulas cuja área de superfície corpórea padrão (1.73m<sup>2</sup>) foi retirada do cálculo. ClCr: *Clearance* de creatinina na urina de 24h; VR: viés relativo; DP: desvio-padrão; IC: intervalo de confiança.

Conforme a Tabela 9 a equação que mostrou a melhor acurácia para pacientes com obesidade grau 1 foi a SalazarPI (% de erro = 2,30 ± 33,92), seguida de Cockroft-GaultPI (% de erro = -2,84 ± 32,76). Por outro lado, a equação que demonstrou a pior acurácia neste subgrupo foi a Sobh (% de erro = 39,66 ± 45,87). Para pacientes com grau de obesidade 2 e 3, tem-se CKD-EPI (% de erro = 3,84 ± 41,79) seguida de MDRD (% de erro = 4,00 ± 38,43). Por outro lado, a equação que mostrou a pior acurácia foi a Cockroft-Gault (% de erro = 64,29 ± 67,54).

**Figura 5.** Graus de viés relativo (erro %) das diferentes fórmulas na obesidade grau I



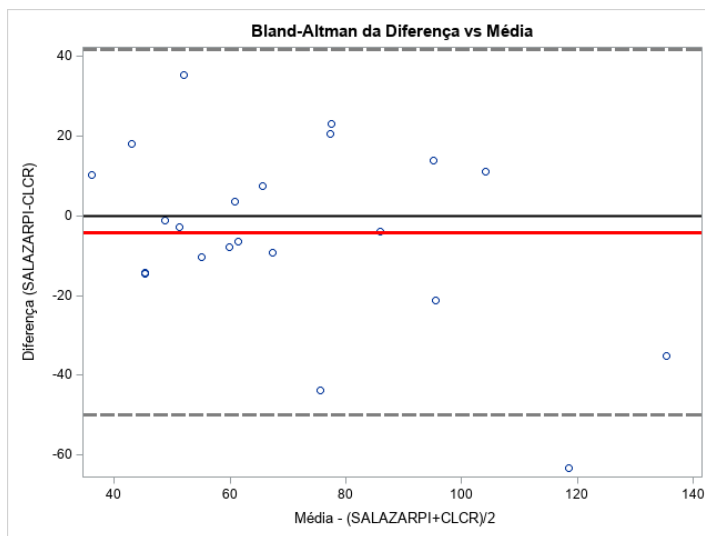
**Figura 6.** Graus de viés relativo (erro %) das diferentes fórmulas na obesidade grau II e III



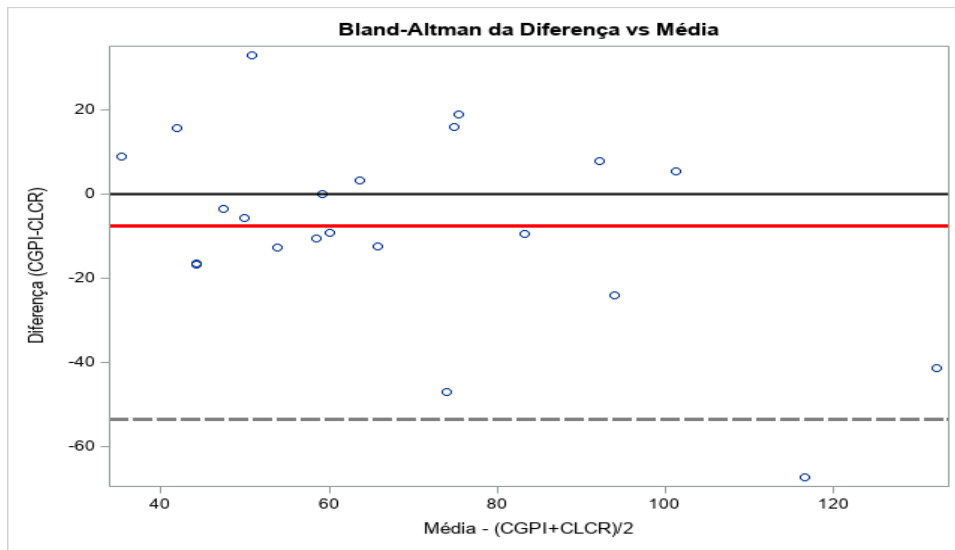
Ao analisar as curvas de Bland-Altman na obesidade grau I, encontra-se SalazarPI com uma tendência a subestimar a taxa de filtração glomerular em  $-4,14$  ml/min ( $p = 0,4056$ ). Existe uma correlação negativa ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,0385$ ) entre o viés e a média das medidas, indicando que os pontos apresentam uma leve tendência negativa ao longo dos valores de SalazarPI. Observa-se ainda que valores mais altos da taxa de filtração glomerular tendem a apresentar um viés positivo. Em relação à Cockcroft-GaultPI, esta equação tende a subestimar a taxa de filtração glomerular em  $-7,66$  ml/min ( $p = 0,1322$ ). Além disso, existe uma correlação negativa ( $r = -0,50$ ;  $p = 0,0178$ ) entre o viés e a média das medidas e observa-se que valores mais altos da taxa de filtração glomerular também tendem a apresentar um viés positivo.

Na obesidade grau II e III, a curva de Bland-Altman demonstra que CKD-EPI tende a subestimar a taxa de filtração glomerular em  $-4,97$  ml/min ( $p = 0,3736$ ). Existe uma fraca correlação ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,1508$ ) entre o viés e a média das medidas. Ademais, a equação MDRD tende a subestimar a taxa de filtração glomerular em  $-3,40$  ml/min ( $p = 0,4775$ ) e existe uma fraca correlação ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,2533$ ) entre o viés e a média das medidas.

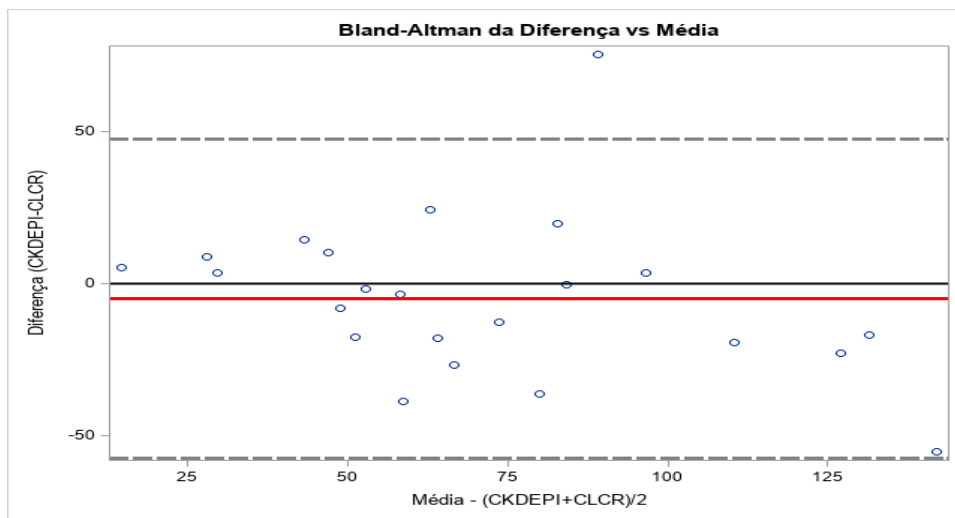
**Figura 7.** Gráfico de Bland-Altman de SalazarPI na obesidade grau I



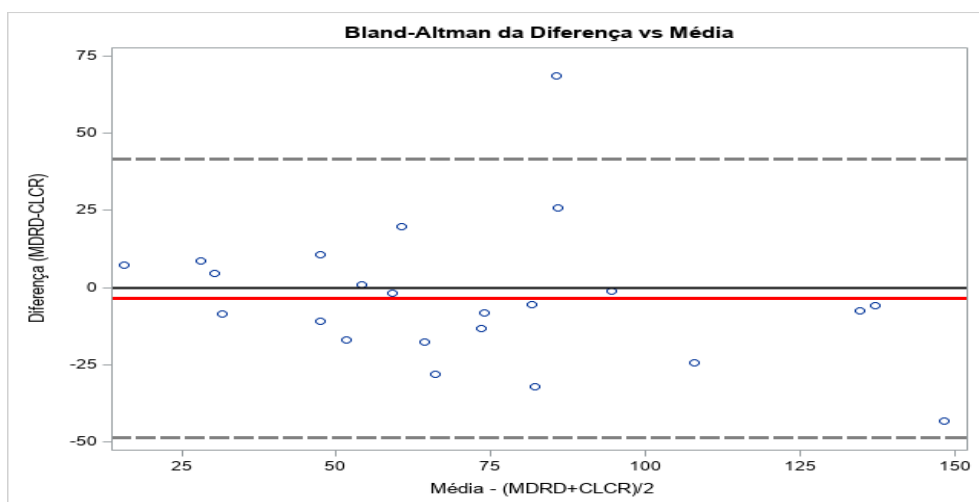
**Figura 8.** Gráfico de Bland-Altman de Cockcroft-GaultPI na obesidade grau I



**Figura 9.** Gráfico de Bland-Altman de CKD-EPI na obesidade grau II e III



**Figura 10.** Gráfico de Bland-Altman de MDRD na obesidade grau II e III





Quando agrupamos todas as fórmulas para realizar as medidas de teste diagnóstico (Tabela 10) para um ponto de corte de 60 ml/min, as seguintes análises são encontradas: MDRD e CKD-EPI são as fórmulas com maior sensibilidade (sensibilidade = 0,79 para ambas), e a de menor sensibilidade foi Sobh (sensibilidade = 0,26). Em relação à especificidade, as maiores foram encontradas nas fórmulas de Cockcroft-Gault (especificidade = 1,00) e Sobh (especificidade = 1,00), e a menor CKD-EPI (especificidade = 0,73). Os valores preditivos positivos variaram de 0,68 (CKD-EPI) a 1,00 (Cockcroft-Gault e Sobh), e os valores preditivos negativos variaram de 0,65 (Sobh) a 0,84 (MDRD). A acurácia variou de 0,69 (Sobh) a 0,82 (Salazar).

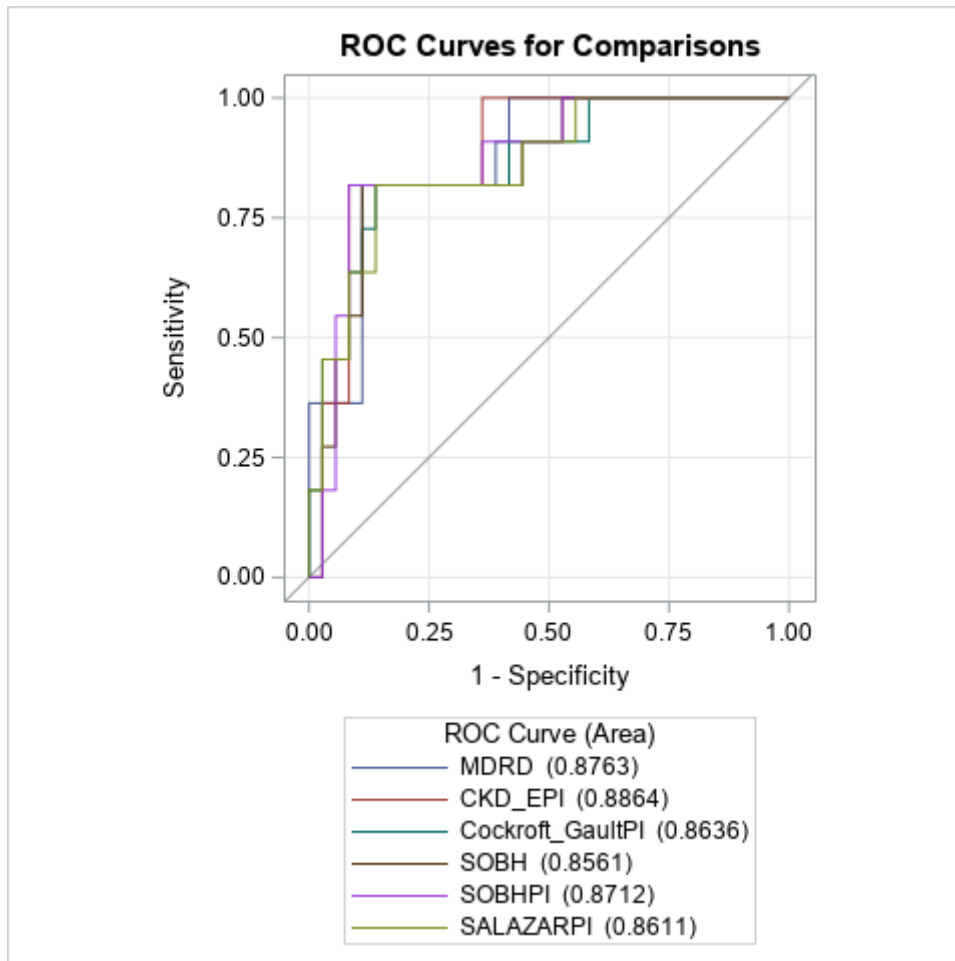
**Tabela 10.** Desempenho das diferentes equações para diagnóstico de DRC (RFG < 60ml/min)

<b>Equação</b>	<b>Sensibilidade (IC 95%)</b>	<b>Especificidade (IC 95%)</b>	<b>VPP (IC 95%)</b>	<b>VPN (IC 95%)</b>	<b>Acurácia (IC 95%)</b>
<b>MDRD</b>	0,79 (0,54; 0,94)	0,81 (0,61; 0,93)	0,75 (0,51; 0,92)	0,84 (0,64; 0,95)	0,80 (0,65; 0,90)
<b>CKDEPI</b>	0,79 (0,54; 0,94)	0,73 (0,52; 0,88)	0,68 (0,45; 0,86)	0,83 (0,61; 0,95)	0,76 (0,60; 0,87)
<b>CG</b>	0,37 (0,16; 0,62)	1,00 (0,87; 1,00)	1,00 (0,59; 1,00)	0,68 (0,51; 0,82)	0,73 (0,58; 0,85)
<b>CGPI</b>	0,74 (0,49; 0,92)	0,77 (0,56; 0,91)	0,70 (0,46; 0,88)	0,80 (0,59; 0,93)	0,76 (0,60; 0,87)
<b>Sobh</b>	0,26 (0,09; 0,57)	1,00 (0,87; 1,00)	1,00 (0,47; 1,00)	0,65 (0,48; 0,79)	0,69 (0,53; 0,82)
<b>SobhPI</b>	0,53 (0,29; 0,76)	0,92 (0,75; 0,99)	0,83(0,52; 0,98)	0,73 (0,54; 0,87)	0,76 (0,60; 0,87)
<b>Salazar</b>	0,63 (0,41; 0,85)	0,96 (0,80; 1,00)	0,92 (0,64; 1,00)	0,78 (0,60; 0,91)	0,82 (0,68; 0,92)
<b>SalazarPI</b>	0,68 (0,43; 0,87)	0,81 (0,61; 0,93)	0,72 (0,46; 0,90)	0,78 (0,58; 0,91)	0,76 (0,60; 0,87)
<b>MCQ</b>	0,47 (0,24; 0,71)	0,92 (0,75; 1,00)	0,82 (0,48; 0,98)	0,71 (0,52; 0,85)	0,73 (0,58; 0,85)
<b>MCQ-CKD</b>	0,63 (0,38; 0,84)	0,92 (0,75; 0,99)	0,86 (0,57; 0,98)	0,77 (0,59; 0,90)	0,80 (0,65; 0,90)
<b>MDRD<sub>dx</sub></b>	0,58 (0,33; 0,80)	0,88 (0,70; 0,97)	0,78 (0,49; 0,95)	0,74 (0,55; 0,88)	0,76 (0,60; 0,87)
<b>CKD-EPI<sub>dx</sub></b>	0,63 (0,38; 0,84)	0,85 (0,65; 0,96)	0,75 (0,48; 0,93)	0,76 (0,56; 0,90)	0,76 (0,63; 0,87)
<b>CG_SC</b>	0,53 (0,29; 0,76)	0,92 (0,75; 0,99)	0,83 (0,52; 0,98)	0,73 (0,54; 0,87)	0,76 (0,60; 0,87)

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; Sobh PI: cálculo realizado pelo peso ideal; Cockcroft-Gault PI: cálculo realizado pelo peso ideal sem ajuste para área de superfície corpórea; Cockcroft-Gault ASC<sub>calc</sub>: cálculo realizado pela área de superfície corpórea calculada pela fórmula de *Dubois Dubois*. CKD-EPI<sub>dx</sub> e MDRD<sub>dx</sub>: fórmulas cuja área de superfície corpórea padrão (1.73m<sup>2</sup>) foi retirada do cálculo. ClCr: *Clearance* de creatinina na urina de 24h; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo. IC: intervalo de confiança.

A seguir, pode-se observar o resultado das comparações entre as curvas ROC com as seguintes áreas sob as curvas (AUC): CKD-EPI 0.8864 (IC 95% 0.78-0.98), MDRD 0.8763 (IC 95% 0.76–0.98), SobhPI 0.8712 (IC 95% 0.75-0.99), Cockroft-GaultPI 0.8636 (IC 95% 0.73-0.99), SalazarPI 0.8611 (0.73-0.98), Sobh 0.8561 (IC 95% 0.73-0.98). Foi utilizada a equação CKD-EPI como referência para o teste de comparação entre as curvas ( $p = 0.7074$ ).

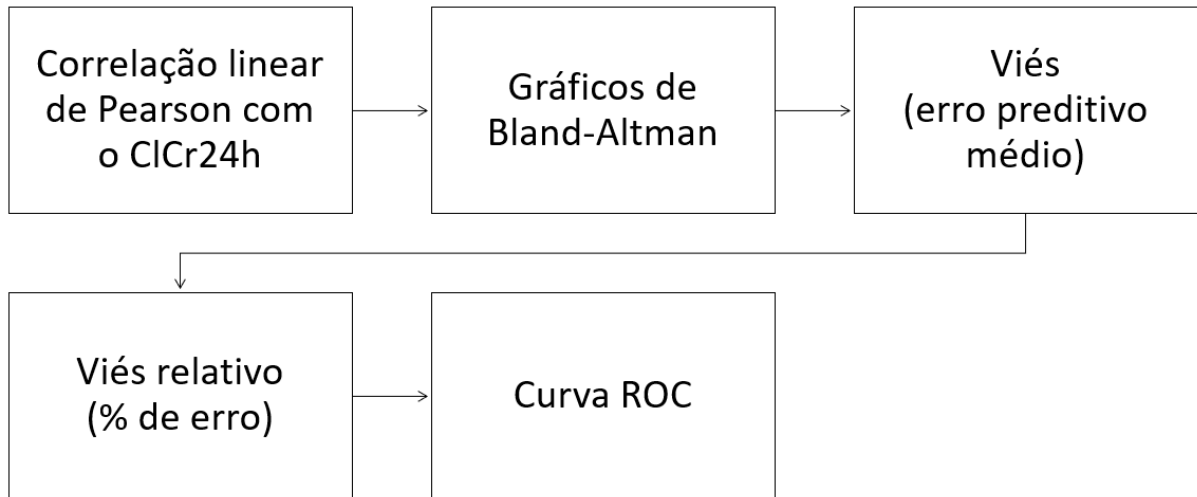
**Figura 11.** Curvas ROC das seis fórmulas que apresentaram melhor desempenho



CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; Sobh PI: cálculo realizado pelo peso ideal; Cockroft-Gault PI: cálculo realizado pelo peso ideal sem ajuste para área de superfície corpórea.

Na Figura 12 pode-se observar o fluxograma de escolha das fórmulas com melhores *performances*: inicialmente por meio da correlação linear de Pearson e gráficos de Bland-Altman, após analisou-se o viés (erro preditivo médio) e o viés relativo (% de erro), concluindo-se com a análise comparativa das curvas ROC.

**Figura 12.** Fluxograma da sequência de escolha das fórmulas com melhores desempenhos.



## 5. PRODUTOS

5.1 Artigo intitulado “Assessment of Glomerular Filtration Rate by Formulas in Obese Patients: What is the Best Choice?” submetido ao periódico *Archives of Endocrinology and Metabolism* segundo as normas das revista.

### Submission Confirmation

---

Thank you for your submission

---

**Submitted to** Archives of Endocrinology and Metabolism

**Manuscript ID** AEM-2021-0407

**Title** Assessment of Glomerular Filtration Rate by Formulas in Obese Patients: What is the best choice?

**Authors** Nacife, Camila  
Livino, Pedro  
Fuhr, Laura  
Bezerra, Rodrigo  
Teles, Flávio

**Date Submitted** 25-Aug-2021

---

## 6. CONCLUSÕES

No presente estudo, a fórmula que apresentou maior acurácia para os pacientes com obesidade grau I foi a SalazarPI (% de erro =  $2,30 \pm 33,92$ ), seguida de Cockcroft-GaultPI (% de erro =  $-2,84 \pm 32,76$ ). Para os portadores de obesidade grau II e III encontramos a maior acurácia com CKD-EPI (% de erro =  $3,84 \pm 41,79$ ) seguida de MDRD (% de erro =  $4,00 \pm 38,43$ ). No estudo conduzido por Lemoine *et al.* (2014) foi avaliada a precisão de CKD-EPI em indivíduos obesos (IMC  $34,8 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup>) com doença renal crônica estágios 1-5. Neste estudo, foi sugerido que CKD-EPI tem boa acurácia para valores de IMC até 40 kg/m<sup>2</sup>, especialmente com níveis de RFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (LEMOINE *et al.*, 2014).

Em nossa amostra houve uma redução do RFG estimado, em todos os graus de obesidade, ao utilizar-se o peso ideal nas fórmulas Cockcroft-Gault, Sobh e Salazar, fazendo com que o RFG médio se aproximasse mais da depuração de creatinina da urina de 24h.

A maioria das fórmulas apresentou viés (erro preditivo médio) menor do que 10 ml/min. Na obesidade grau I, a fórmula de menor viés foi MDRD, porém, Cockcroft-Gault, ajustado pelo peso ideal e pela ASC calculada, apresentou menor viés do que a fórmula original. Nos graus de obesidade II e III, a fórmula de menor viés foi a SalazarPI; Cockcroft-Gault ajustado pelo peso ideal não apresentou viés significativo, por outro lado, a fórmula ajustada pela ASC apresentou viés significativamente positivo. As diferenças, ainda que sutis, podem ter repercussão na decisão clínica: um RFG alterado em 10 ml/min pode levar à indicação de hemodiálise, ajuste de medicamentos e classificação incorreta de Doença Renal Crônica.

Em relação às medidas de teste diagnóstico para um RFG estratificado em < 60 ml/min, os valores preditivos positivos variaram de 0,68 (CKD-EPI) a 1,00 (Cockcroft-Gault e Sobh), e os valores preditivos negativos variaram de 0,65 (Sobh) a 0,84 (MDRD), evidenciando-se que as equações analisadas são mais adequadas para diagnosticar a presença de disfunção renal do que a ausência da doença. Nesta faixa de *clearance*, a fórmula de maior acurácia foi a Salazar.

Ao utilizarmos o peso ideal na fórmula de Cockcroft-Gault ( $r = 0,70$ ), houve um aumento da correlação de Pearson e Cockcroft-GaultPI ( $r = 0,71$ ), porém o mesmo não foi observado em Sobh ( $r = 0,72$ ) e SobhPI ( $r = 0,72$ ) e Salazar ( $r = 0,71$ ) e SalazarPI ( $r = 0,71$ ). O ajuste de Cockcroft-Gault pela área de superfície corpórea calculada por *Dubois Dubois* também representou maior correspondência, Cockcroft-Gault<sub>ASC</sub> ( $r = 0,73$ ).

Em nossa amostra, ao realizarmos os cálculos pelas fórmulas CKD-EPI e MDRD desindexando o ajuste padrão pela área de superfície corpórea ( $1.73\text{m}^2$ ), houve menor correlação de Pearson, CKD-EPI<sub>dx</sub> (grau I,  $r = 0,64$ ; grau II e III,  $r = 0,71$ ) e MDRD<sub>dx</sub> (grau I,  $r = 0,65$ ; grau II e III,  $r = 0,78$ ), maior viés e redução da acurácia em todos os graus de obesidade. Além disso, não forneceu mais diagnósticos de hiperfiltração, como sugerido na literatura.

Em relação ao cálculo da ASC individualizada pela fórmula de *Dubois Dubois* na fórmula de Cockcroft-Gault ASC<sub>calc</sub>, observou-se um aumento na correlação de Pearson e da acurácia e redução do viés em todos os graus de obesidade, entretanto, com desempenho inferior à Cockcroft-GaultPI.

CKD-EPI foi a fórmula que apresentou maior área sob a curva (AUC), não existindo diferença significativa com as equações MDRD, Cockcroft-GaultPI, Sobh, SobhPI e SalazarPI, que apresentaram curvas aproximadas.

Os achados encontrados neste estudo podem ter importância prática no uso do Cockcroft-Gault. Esta é a fórmula mais antiga, sem necessidade de cálculos mais elaborados, sendo, portanto, de fácil execução à beira do leito, e seu ajuste pelo peso ideal aumentou a acurácia, reduziu viés e possuiu elevado desempenho global (AUC = 0.8636). Outro aspecto é que seu uso pode ser de grande valia em populações miscigenadas, como a do Brasil, uma vez que não utiliza a etnicidade em seu cálculo.

Concluimos, portanto, que nesta população composta por indivíduos, em sua maioria com RFG medido  $> 60\text{ml/min}$ , o uso de Cockcroft-Gault, ajustado pelo peso ideal, melhorou o desempenho da fórmula em todos os graus de obesidade quando comparada à fórmula original (melhor correlação com padrão ouro e menor viés de todas as fórmulas). As fórmulas de Sobh e Salazar-Corcoran também tiveram seu desempenho melhorado em todos os graus de obesidade com o uso do peso ideal. Na obesidade grau I, as fórmulas de maior acurácia foram SalazarPI seguida de Cockcroft-GaultPI, e, de menor viés, a MDRD. Já na obesidade grau II e III, CKD-EPI e MDRD foram as de maior acurácia e SalazarPI a de menor viés. O ajuste de Cockcroft-Gault pela área de superfície corpórea por *Dubois Dubois* também melhorou a *performance* da fórmula original. De maneira oposta, desindexar as fórmulas CKD-EPI e MDRD piorou todos os parâmetros estatísticos analisados. Na amostra geral, CKD-EPI foi a fórmula que apresentou maior área sob a curva (AUC) seguida de MDRD e Cockcroft-GaultPI. Deste modo, o uso do peso ideal melhorou o desempenho de Cockcroft-Gault, sobretudo, na obesidade grau I. Nos graus mais avançados de obesidade, CKD-EPI e MDRD apresentaram as melhores *performances*.

## 7. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Diante do aumento dos casos de obesidade em todo o mundo, torna-se um desafio melhor avaliar a função renal destes pacientes. Estimativas imprecisas do RFG leva ao estadiamento incorreto da função renal, tendo grande impacto nas estatísticas de saúde pública e, por sua vez, na alocação de recursos.

As equações rotineiramente utilizadas para a estimativa do Ritmo de Filtração Glomerular, além de não serem validadas para obesos, foram desenvolvidas em grupos étnicos diferentes da América Latina, em sua maioria norte-americanos, e suas *performances* são desconhecidas na população brasileira.

Este estudo foi realizado em um único centro e composto por uma amostra de maioria de pacientes não negros, o que pode limitar a transferência dos principais resultados para outros grupos populacionais.

Por ter sido um estudo transversal, houve apenas uma única avaliação dos dados laboratoriais e, devido a sua natureza, não é possível comprovar causalidade entre os achados. Utilizamos como padrão ouro a depuração de creatinina na urina de 24h, método muito usado na população obesa, mas passível de erro. Além disso, a obesidade foi medida indiretamente com dados antropométricos, e não diretamente com exames mais precisos como a absorciometria por raios-x de dupla energia ou outros métodos de imagem com elevada acurácia.

Mais estudos avaliando a função renal dos pacientes portadores de obesidade são necessários, principalmente no que se refere à acurácia e à capacidade prognóstica das fórmulas. Contudo, os resultados apresentados podem ser importantes para trazer novas perspectivas de conhecimento acerca desta situação clínica. Posto que nenhuma fórmula é ideal para todos os subgrupos, deve ser feita uma abordagem individualizada, focada no grau de obesidade e disfunção renal. Por exemplo, em indivíduos com obesidade grau III, a maioria dos autores ainda sugere a medida direta da filtração glomerular, e não o uso de fórmulas.



## REFERÊNCIAS

APOVIAN, Caroline M.; ARONNE, Louis J.; BESSESEN, Daniel H.; MCDONNELL, Marie E.; MURAD, M. Hassan; PAGOTTO, Uberto; RYAN, Donna H.; STILL, Christopher D. Pharmacological Management of Obesity: an endocrine society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 100, n. 2, p. 342-362, fev. 2015. The Endocrine Society.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA – ABESO. *Diretrizes brasileiras de obesidade: 2016*. São Paulo, 2016.

**Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica**. Disponível em: <https://abeso.org.br/>. Acesso em: 05 fev. 2021.

BANCU, Ioana; DÍAZ, Maruja Navarro; SERRA, Assumpta; GRANADA, Marisa; LOPEZ, Dolores; ROMERO, Ramon; BONET, Josep. Low Insulin-Like Growth Factor-1 Level in Obesity Nephropathy: a new risk factor?. **Plos One**, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 0-10, 3 maio 2016. Public Library of Science (PLoS).

BASSIONY, Amir I.; NASSAR, Mohammed K.; SHIHA, Osama; ELGEIDIE, Ahmed; SABRY, Alaa. Renal changes and estimation of glomerular filtration rate using different equations in morbidly obese Egyptian patients. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, [S.L.], v. 14, n. 5, p. 1187-1193, set. 2020. Elsevier BV.

**Biblioteca Virtual em Saúde**. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/>. Acesso em: 05 mar. 2021.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466\\_12\\_12\\_2012.html](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html). Acesso em: 16 abr. 2021.

BRAY, George; HEISEL, William e; AFSHIN, Ashkan; JENSEN, Michael D; DIETZ, William H; LONG, Michael; KUSHNER, Robert F; DANIELS, Stephen R; A WADDEN, Thomas; TSAI, Adam G. The Science of Obesity Management: an endocrine society scientific statement. **Endocrine Reviews**, [S.L.], v. 39, n. 2, p. 79-132, 6 mar. 2018. The Endocrine Society.

BOUQUEGNEAU, Antoine; VIDAL-PETIOT, Emmanuelle; MORANNE, Olivier; MARIAT, Christophe; BOFFA, Jean-Jacques; VRTOVSNIK, François; SCHEEN, André-Jean; KRZESINSKI, Jean-Marie; FLAMANT, Martin; DELANAYE, Pierre. Creatinine-based equations for the adjustment of drug dosage in an obese population. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 81, n. 2, p. 349-361, 17 jan. 2016.

BRENNER, Barry M.; LAWLER, Elizabeth V.; MACKENZIE, Harald S.. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. **Kidney International**, [S.L.], v. 49, n. 6, p. 1774-1777, jun. 1996. Elsevier BV.

BROWN, Pierre Antoine; AKBARI, Ayub; MOLNAR, Amber O.; TARAN, Shaurya; BISSONNETTE, Janice; SOOD, Manish; HIREMATH, Swapnil. Factors Associated with Unplanned Dialysis Starts in Patients followed by Nephrologists: a retrospective cohort study. **Plos One**, [S.L.], v. 10, n. 6, 5 jun. 2015. Public Library of Science (PLoS).

CÂMARA, Niels Olsen Saraiva; ISEKI, Kunitoshi; KRAMER, Holly; LIU, Zhi-Hong; SHARMA, Kumar. Kidney disease and obesity: epidemiology, mechanisms and treatment. **Nature Reviews Nephrology**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 181-190, 16 jan. 2017. Springer Science and Business Media LLC.

CASAL, Morgan A.; NOLIN, Thomas D.; BEUMER, Jan H.. Estimation of Kidney Function in Oncology. **Clinical Journal of The American Society of Nephrology**, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 587-595, 19 mar. 2019. American Society of Nephrology (ASN).

CHADE, Alejandro R.; HALL, John E.. Role of the Renal Microcirculation in Progression of Chronic Kidney Injury in Obesity. **American Journal Of Nephrology**, [S.L.], v. 44, n. 5, p. 354-367, 2016. S. Karger AG.

CHANG, Alex R.; ZAFAR, Waleed; GRAMS, Morgan E.. Kidney Function in Obesity—Challenges in Indexing and Estimation. **Advances in Chronic Kidney Disease**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 31-40, jan. 2018. Elsevier BV.

CHANTLER, C.; BARRATT, T. M. Estimation of Glomerular Filtration Rate from Plasma Clearance of 51-Chromium Edetic Acid. **Archives Of Disease In Childhood**, [S.L.], v. 47, n. 254, p. 613-617, 1 ago. 1972. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.47.254.613>.

CIFU, A. S.; DAVIS A. M. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. **JAMA Clinical Guidelines Synopsis**, [S.L.], v. 318, n. 21, p. 2132-2134, dez. 2017.

COWARD, Richard; FORNONI, Alessia. Insulin signaling. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 104-110, jan. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

COCKCROFT, Donald W.; GAULT, Henry. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. **Nephron**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 31-41, 1976. S. Karger AG.

**CKD & Drug Dosing: Information for Providers**. 2015. Disponível em: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/advanced-search/ckd-drug-dosing-providers>. Acesso em: 18 abr. 2021.

DAUGIRDAS, John T. *et al.* Scaling of Measured Glomerular Filtration Rate in Kidney Donor Candidates by Anthropometric Estimates of Body Surface Area, Body Water, Metabolic Rate, or Liver Size. **Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 4, n. 10, p. 1575-1583, 17 set. 2009. American Society of Nephrology (ASN).

DELANAYE, Pierre; COHEN, Eric P. Formula-Based Estimates of the GFR: equations variable and uncertain. **Nephron Clinical Practice**, [S.L.], v. 110, n. 1, p. 48-54, 2008. S. Karger AG.

DEVINE, B. J. Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm.*, [S.L.], v. 8, n. 11, p. 650-655, 1974.

DONADIO, Carlo; MORICONI, Diego; BERTA, Rossana; ANSELMINO, Marco. Estimation of Urinary Creatinine Excretion and Prediction of Renal Function in Morbidly Obese Patients:

new tools from body composition analysis. **Kidney And Blood Pressure Research**, [S.L.], v. 42, n. 4, p. 629-640, 2017. S. Karger AG.

FERNÁNDEZ, Pehuén; CHIURCHIU, Carlos; ARTEAGA, Javier de; DOUTHAT, Walter; CAMPAZZO, Mario; LUJAN, Pablo; LAFUENTE, Jorge de. Filtrado glomerular estimado por fórmulas en pacientes obesos. **Nefrología Latinoamericana**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 56-62, abr. 2017. Elsevier BV.

FOTHERINGHAM, James *et al.* The body composition and excretory burden of lean, obese, and severely obese individuals has implications for the assessment of chronic kidney disease. **Kidney international**, [S.L.], v. 86, n. 6, p. 1221-1228, dez. 2014.

HAYCOCK GB, SCHWARTZ GJ, WISOTSKY DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formulas validated in infants, children and adults. **The Journal of Pediatrics**, [S.L.], v. 93, n. 1, p. 62-66, jul. 1978.

HUDSON, Joanna Q.; NOLIN, Thomas D. Pragmatic Use of Kidney Function Estimates for Drug Dosing: the tide is turning. **Advances In Chronic Kidney Disease**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 14-20, jan. 2018. Elsevier BV.

HSU, Chi-Yuan *et al.* Body Mass Index and Risk for End-Stage Renal Disease. **Annals Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 144, n. 1, p. 21, 3 jan. 2006. American College of Physicians.

KAMBHAM, Neeraja; MARKOWITZ, Glen S.; VALERI, Anthony M.; LIN, Julie; D'AGATI, Vivette D. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic: an emerging epidemic. **Kidney International**, [S.L.], v. 59, n. 4, p. 1498-1509, abr. 2001. Elsevier BV.

KASISKE, Bertram L *et al.* Effects of genetic obesity on renal structure and function in the Zucker rat. **J Lab Clin Med**, [S.L.], v. 106, n. 5, p. 598-604, nov. 1985.

**KDIGO 2012 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE.** [S.L.]: Kidney International Supplements, v. 3, n. 1, 2013.

KUMAR, B.Vinodh; MOHAN, Thuthi. Retrospective Comparison of Estimated GFR using 2006 MDRD, 2009 CKD-EPI and Cockcroft-Gault with 24 Hour Urine Creatinine Clearance. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, [S.L.], p. 9-12, 2017. JCDR Research and Publications.

LEMOINE, Sandrine; GUEBRE-EGZIABHER, Fitsum; SENS, Florence; NGUYEN-TU, Marie-Sophie; JUILLARD, Laurent; DUBOURG, Laurence; HADJ-AISSA, Aoumeur. Accuracy of GFR Estimation in Obese Patients. **Clinical Journal Of The American Society of Nephrology**, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 720-727, 30 jan. 2014. American Society of Nephrology (ASN).

LEVEY, Andrew S.; CORESH, Josef; GREENE, Tom; STEVENS, Lesley A.; ZHANG, Yaping (Lucy); HENDRIKSEN, Stephen; KUSEK, John W.; VAN LENTE, Frederick. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. **Annals Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 145, n. 4, p. 247-254, 15 ago. 2006. American College of Physicians.

LEVEY, Andrew S. *et al.* A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. **Annals Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 150, n. 9, p. 604-612, 5 maio 2009. American College of Physicians.

LÓPEZ-MARTÍNEZ, Marina *et al.* The estimation of GFR and the adjustment for BSA in overweight and obesity: a dreadful combination of two errors. **International Journal Of Obesity**, [S.L.], v. 44, n. 5, p. 1129-1140, 22 out. 2019. Springer Science and Business Media LLC.

MANNA, Prasenjit; JAIN, Sushil K. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: causes and therapeutic strategies. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, [S.L.], v. 13, n. 10, p. 423-444, dez. 2015. Mary Ann Liebert Inc.

MUNUSAMY, Shankar; CARMO, Jussara M. do; HOSLER, Jonathan P.; HALL, John E. Obesity-induced changes in kidney mitochondria and endoplasmic reticulum in the presence or absence of leptin. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, [S.L.], v. 309, n. 8, p. 731-743, 15 out. 2015. American Physiological Society.

NAFIU, Olubukola O.; MILLS, Katherine; TREMPER, Kevin K. Some Cautionary Tales About Ideal Body Weight Dosing of Anesthetic Medications: it is not all that ideal! **Anesthesia & Analgesia**, [S.L.], v. 127, n. 2, p. 586-588, ago. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

**NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY: ESTIMATION PROCEDURES, 2011–2014**. Washington: National Center For Health Statistics (U.S.), v. 2, n. 177, 2018.

OGNA, Adam; OGNA, Valentina Forni; BOCHUD, Murielle; GUESSOUS, Idris; PACCAUD, Fred; BURNIER, Michel; WUERZNER, Gregoire. Association between obesity and glomerular hyperfiltration: the confounding effect of smoking and sodium and protein intakes. **European Journal Of Nutrition**, [S.L.], v. 55, n. 3, p. 1089-1097, 14 maio 2015. Springer Science and Business Media LLC.

**Organização Mundial da Saúde.** Disponível em: <https://www.who.int/eportuguese/countries/bra/pt/>. Acesso em: 12 mar. 2021.

PAI, Manjunath P; PALOUCEK, Frank P. The Origin of the “Ideal” Body Weight Equations. **Annals Of Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 34, n. 9, p. 1066-1069, set. 2000. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.19381>.

PETERSON, Courtney M; THOMAS, Diana M; BLACKBURN, George L; HEYMSFIELD, Steven B. Universal equation for estimating ideal body weight and body weight at any BMI. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 103, n. 5, p. 1197-1203, 30 mar. 2016. Oxford University Press (OUP)

PETERS, A. M.; PERRY, L.; HOOKER, C. A.; HOWARD, B.; NEILLY, M. D. J.; SESHADRI, N.; SOBNACK, R.; IRWIN, A.; SNELLING, H.; GRUNING, T. Extracellular fluid volume and glomerular filtration rate in 1878 healthy potential renal transplant donors: effects of age, gender, obesity and scaling. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 1429-1437, 10 nov. 2011. Oxford University Press (OUP).

RIGALLEAU, V.; LASSEUR, C.; RAFFAITIN, C.; PERLEMOINE, C.; BARTHE, N.; CHAUVEAU, P.; COMBE, C.; GIN, H. The Mayo Clinic quadratic equation improves the prediction of glomerular filtration rate in diabetic subjects. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [S.L.], v. 22, n. 3, p. 813-818, 5 jan. 2007. Oxford University Press (OUP).

ROBINSON, J. Daniel; LUPKIEWICZ, Stefan M.; PALENIK, Lisa; LOPEZ, Larry M.; ARIET, Mario. Determination of Ideal Body Weight for Drug Dosage. **Am J Hosp Pharm**, [S.L.], v.40, p.1016-1019, 1983.

ROBINSON, J. Daniel; LUPKIEWICZ, Stefan M.; PALENIK, Lisa; LOPEZ, Larry M.; ARIET, Mario. Determination of Ideal Body Weight for Drug Dosage Calculations. **American Journal Of Health-System Pharmacy**, [S.L.], v. 40, n. 6, p. 1016-1019, 1 jun. 1983. Oxford University Press (OUP).

SALAZAR, Daniel e; CORCORAN, George B. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. **The American Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 84, n. 6, p. 1053-1060, jun. 1988. Elsevier BV.

SCHANZ, Moritz; PANNES, Dirk; DIPPON, Jürgen; WASSER, Christoph; ALSCHER, Mark Dominik; KIMMEL, Martin. The Influence of Thyroid Function, Inflammation, and Obesity on Risk Prediction of Acute Kidney Injury by Cystatin C in the Emergency Department. **Kidney And Blood Pressure Research**, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 604-613, 2016. S. Karger AG.

SERPA NETO, Ary; ROSSI, Felipe Martin Bianco; AMARANTE, Rodrigo dal Moro; ROSSI, Marçal. Predictive performance of 12 equations for estimating glomerular filtration rate in severely obese patients. **Einstein (São Paulo)**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 294-301, set. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082011ao1922>.

SOBH, Mohamed; NEAMATALLAH, Ahmed; SHEASHAA, Hussein; AKL, Ahmed; OSMAN, Yasser; GAD, Hossam; ELETRBY, Mohamed; HEGAZY, Ahmed. Sobh Formula: a new formula for estimation of creatinine clearance in healthy subjects and patients with chronic renal disease. **International Urology and Nephrology**, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 403-408, jun. 2005. Springer Science and Business Media LLC.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES – SBD. *Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020*. [S.L.], 2019.

STEFANSSON, Vidar Tor Nyborg; SCHEI, Jørgen; JENSSEN, Trond Geir; MELSOM, Toralf; ERIKSEN, Bjørn Odvar. Central obesity associates with renal hyperfiltration in the non-diabetic general population: a cross-sectional study. **BMC Nephrology**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 17-172, 10 nov. 2016. Springer Science and Business Media LLC.

STEVENS, Lesley A.; LEVEY, Andrew S. Measured GFR as a Confirmatory Test for Estimated GFR. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 20, n. 11, p. 2305-2313, 15 out. 2009. American Society of Nephrology (ASN).

TAHERGORABI, Zoya; KHAZAEI, Majid; MOODI, Mitra; CHAMANI, Elham. From obesity to cancer: a review on proposed mechanisms. **Cell Biochemistry and Function**, [S.L.], v. 34, n. 8, p. 533-545, 9 nov. 2016. Wiley.

TSUBOI, Nobuo; OKABAYASHI, Yusuke; SHIMIZU, Akira; YOKOO, Takashi. The Renal Pathology of Obesity. **Kidney International Reports**, [S.L.], v. 2, n. 2, p. 251-260, mar. 2017. Elsevier BV.

TURNER, S. T.; REILLY, S. L. Fallacy of indexing renal and systemic hemodynamic measurements for body surface area. **American Journal Of Physiology-Regulatory, Integrative And Comparative Physiology**, [S.L.], v. 268, n. 4, p. 978-988, 1 abr. 1995. American Physiological Society.

VERHAVE, Jacobien C. *et al.* Estimation of Renal Function in Subjects With Normal Serum Creatinine Levels: influence of age and body mass index. **American Journal Of Kidney Diseases**, [S.L.], v. 46, n. 2, p. 233-241, ago. 2005. Elsevier BV.

WUERZNER, Grégoire; PRUIJM, Menno; MAILLARD, Marc; BOVET, Pascal; RENAUD, Claude; BURNIER, Michel; BOCHUD, Murielle. Marked Association Between Obesity and Glomerular Hyperfiltration: a cross-sectional study in an African population. **American Journal Of Kidney Diseases**, [S.L.], v. 56, n. 2, p. 303-312, ago. 2010. Elsevier BV.

## APÊNDICES

## APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: “Estimativa do ritmo de filtração glomerular em pacientes obesos: avaliação do uso do peso ideal”

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) do estudo “Estimativa do ritmo de filtração glomerular em pacientes obesos: avaliação do uso do peso ideal” que será realizada na clínica Renal Center, localizada na Rua Silvio Sandes Torres Júnior, número 48, Barro Duro, Maceió – Alagoas, CEP 57045-260, telefone (82) 3371-9107.

Declaro que recebi do Senhor Flávio Teles de Farias Filho, médico, docente de medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL, responsável por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender, sem dificuldades e sem dúvidas, os seguintes aspectos:

Este projeto tem o objetivo de analisar a eficácia das fórmulas baseadas na dosagem da creatinina sérica para estimar a função renal, substituindo o peso atual pelo peso ideal dos pacientes obesos. Desta maneira, presume-se estimar de maneira mais fidedigna o funcionamento renal que, nessa população, normalmente é superestimado. O intuito será promover conhecimento clínico/científico por intermédio do estudo e da análise dos dados. O projeto tem início previsto em 17/11/2019, após a aprovação pelo sistema CEP/CONEP, e término em 30/10/2020.

O(a) senhor(a) participará do estudo da seguinte maneira: usaremos dados de exame clínico, laboratorial e de imagem que forem realizados rotineiramente por seu médico e apenas de acordo com a necessidade de seu caso, não havendo interferência com o tratamento ou investigação em curso. A exposição dos dados será feita de maneira ética, mantendo a total confidencialidade.

Durante a execução do projeto, os possíveis riscos são a exposição dos dados coletados e constrangimento em decorrência disto, portanto, a consulta com a coleta de dados será realizada em uma sala individual e tanto as informações coletadas como os resultados dos exames serão analisados de maneira confidencial, sendo os pacientes identificados por números e não pelo seu nome. O benefício de participar deste estudo está na contribuição para a medicina e seus atuantes, permitindo aos profissionais de saúde uma avaliação com maior fidedignidade dos resultados na avaliação da função renal dos pacientes obesos. Os resultados possibilitarão a redução da necessidade de exames mais complexos durante o curso da doença, além de gerar conhecimento e maior experiência nestas situações.

Após ler e receber explicações sobre a pesquisa, você tem o direito de:

1. Durante todo o estudo, a qualquer momento que se faça necessário, ter esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo;
2. A qualquer momento, o(a) Senhor(a) poderá recusar-se a continuar participando do estudo e retirar o seu consentimento sem que isso lhe traga qualquer penalidade ou prejuízo. As informações conseguidas pela sua participação não permitirão a identificação da sua pessoa, exceto aos responsáveis pelo estudo. A divulgação dos

- resultados será realizada somente entre profissionais e no meio científico pertinente;
3. O(a) Senhor(a) deverá ser ressarcido(a) por qualquer despesa que venha a ter com a sua participação nesse estudo e também indenizado por todos os danos que venha a sofrer pela mesma razão, sendo que, para estas despesas, é garantida a existência de recursos;
  4. Os pesquisadores se comprometem a fornecer a devolutiva da conclusão da pesquisa para que você tenha ciência, portanto, de que maneira o estudo contribuiu para a sociedade;
  5. Procurar esclarecimentos com o pesquisador Flávio Teles de Farias Filho por meio do número de telefone (82) 3315-6703 ou (82) 9909-8080 no endereço: Rua Doutor Jorge de Lima, 113, Campus Governador Lamenha Filho - Trapiche da Barra - 57010-382 - Maceió/AL, flavioteles@hotmail.com. Em caso de dúvidas ou notificação de acontecimentos não previstos.
  6. O (A) Senhor (a), tendo compreendido o que lhe foi informado sobre a sua participação voluntária, consciente dos seus direitos, das suas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que terá com a sua participação, concordará em participar da pesquisa mediante a assinatura deste Termo de Consentimento.

Ciente, \_\_\_\_\_ dou o meu consentimento sem que para isso eu tenha sido forçado ou obrigado.

Endereço do (a) participante voluntário (a):

Residência: \_\_\_\_\_

Nº: \_\_\_\_\_, complemento: \_\_\_\_\_, Bairro: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Ponto de referência: \_\_\_\_\_

**ATENÇÃO:** Para informar ocorrências irregulares ou danosas, dirija-se ao Comitê de Ética em Pesquisa pertencente à UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - UNCISAL: Rua Dr. Jorge de Lima, 113. Trapiche da Barra, CEP.: 57010-382. Sala 203, segundo andar, prédio Sede. Telefone: 3315 6787. Correio eletrônico: [comitedeeticaucisal@gmail.com](mailto:comitedeeticaucisal@gmail.com) . Website: <https://cep.uncisal.edu.br/> Horário de funcionamento: diariamente no horário de 13:00 as 19:00 horas.

Maceió, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.



---

Assinatura do pesquisador principal

---

Assinatura ou impressão digital do(a)  
voluntário(a)

---

Assinatura da testemunha

---

Assinatura da testemunha

## APÊNDICE B - Formulário de Avaliação Clínica

## FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

Data da Consulta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

## IDENTIFICAÇÃO

Idade: \_\_\_\_\_ ( ) Não desejo responder

Sexo: ( ) Feminino ( ) Masculino ( ) Não desejo responder

Raça negra: ( ) Sim ( ) Não ( ) Não desejo responder

DM: ( ) Sim ( ) Não ( ) Não desejo responder

HAS: ( ) Sim ( ) Não ( ) Não desejo responder

## EXAME FÍSICO

Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ ( ) Não desejou ter dados aferidos

## AVALIAÇÃO DO RFG

Creatinina plasmática: \_\_\_\_\_ (data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_) ( ) Não aceitou realização do exame

CKD-EPI: \_\_\_\_\_ MDRD: \_\_\_\_\_ Cockcroft-Gault: \_\_\_\_\_ ( ) Não aceitou realização do exame

Creatinina de urina coletada de 24h: \_\_\_\_\_ (data da dosagem: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_) ( ) Não aceitou realização do exame

Proteinúria de 24h: \_\_\_\_\_ ( ) Não aceitou realização do exame

## CÁLCULO DO RFG COM BASE NO PESO IDEAL

- $PI = IMC \text{ desejável} \times (\text{altura}^{**})^2$

Peso ideal: \_\_\_\_\_

Creatinina plasmática: \_\_\_\_\_ (data da dosagem: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)

CKD-EPI: \_\_\_\_\_ MDRD: \_\_\_\_\_ Cockcroft-Gault: \_\_\_\_\_

( ) Não foi possível ser calculado pela falta de dados

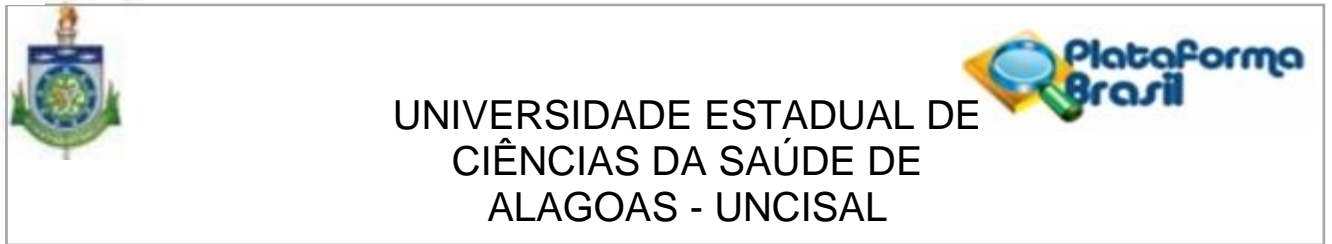
---

 Assinatura do (a) médico (a) responsável

Maceió – AL, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

## ANEXO

## ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ESTIMATIVA DO RITMO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM PACIENTES OBESOS: avaliação comparativa de diversos métodos de cálculo e da estimativa do peso ideal

**Pesquisador:** FLÁVIO TELES DE FARIAS FILHO

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 19163319.4.0000.5011

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS - **Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.709.366

**Apresentação do Projeto:**

Diante da significativa morbidade da população obesa com disfunção renal causada pela falta de precisão em estimar a melhor forma para cálculo da função renal na prática clínica diária, torna-se importante melhorar as formas de rastreio, enfatizando as alterações e os parâmetros diagnósticos para que haja uma identificação precoce e, assim, detectar, com maior acurácia, indivíduos com alterações da função renal.

**Objetivo da Pesquisa:**

Geral

Verificar a acurácia do resultado das fórmulas utilizadas para cálculo do RFG utilizando-se o peso ideal.

Específicos

Comparar os resultados do RFG das fórmulas de Cockcroft-Gault, MDRD e CKD-EPI com o *clearance* de creatinina da urina coletada de 24 horas.

Comparar os resultados da RFG das fórmulas de Cockcroft-Gault, MDRD e CKD-EPI com a cintilografia renal com DTPA99mTc.



## UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS - UNCISAL



Continuação do Parecer: 3.709.366

Identificar quais resultados são mais confiáveis ao utilizar a variável peso ideal.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

#### **RISCOS:**

Há a possibilidade de um risco mínimo devido a um possível constrangimento relativo ao acesso aos dados dos exames, os quais, no entanto, não serão publicados individualmente ou com qualquer tipo de informação que possibilite a identificação do sujeito, sendo garantida a confidencialidade dos dados e a privacidade dos sujeitos.

#### **BENEFÍCIOS:**

Após a obtenção e a análise dos dados, as conclusões científicas devidamente validadas poderão instrumentalizar os gestores de saúde quanto a suas decisões, ações, atividades de prevenção e procedimentos de melhoria do sistema de saúde, principalmente no que se refere à atenção à saúde dos pacientes obesos.

Os pacientes diagnosticados com disfunção renal terão assistência garantida durante e após a execução do projeto.

A pesquisa será iniciada somente após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas.

Critérios para suspender a pesquisa:

- Número de prontuários selecionados com registros insuficientes das variáveis estudadas que impossibilitem conclusão estatisticamente significativa;
- Quebra de sigilo;
- Desejo do paciente, a qualquer momento, de não participar mais da mesma.

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O presente estudo se encontra de acordo com a Resolução 466/12.

### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O presente estudo se encontra de acordo com a Resolução 466/12.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O presente estudo se encontra de acordo com a Resolução 466/12.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Nesta oportunidade, lembramos que o pesquisador tem o dever de, durante a execução do experimento, manter o CEP informado pelo envio, a cada seis meses, de relatório consubstanciado acerca da pesquisa, do seu desenvolvimento, bem como qualquer alteração, problema ou interrupção da mesma.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	29/10/2019		Aceito
do Projeto	PROJETO_1397408.pdf	18:30:22		
Outros	declaracaoassistencia.pdf	29/10/2019	FLAVIO TELES DE	Aceito
		18:29:25	FARIAS FILHO	
Outros	cartaresposta.docx	29/10/2019	FLAVIO TELES DE	Aceito
		18:28:59	FARIAS FILHO	
Projeto Detalhado /	projetodepesquisa.docx	05/10/2019	FLAVIO TELES DE	Aceito
Resumo		16:23:55	FARIAS FILHO	
Outros	formulariodeavaliacaoclinica.pdf	05/10/2019	FLAVIO TELES DE	Aceito
		16:14:30	FARIAS FILHO	
Declaração de Instituição e	autorizacaoparapesquisa.pdf	05/10/2019	FLAVIO TELES DE	Aceito
		16:13:20	FARIAS FILHO	
Outros	autorizacaouncisal.pdf	05/10/2019	FLAVIO TELES DE	Aceito
		16:12:28	FARIAS FILHO	
Outros	autorizacaoufal.pdf	05/10/2019	FLAVIO TELES DE	Aceito
		16:11:54	FARIAS FILHO	
Cronograma	cronogramadeexecucao.pdf	05/10/2019	FLAVIO TELES DE	Aceito
		16:11:35	FARIAS FILHO	
TCLE / Termos de Assentimento /	termodeconsentimento.docx	05/10/2019	FLAVIO TELES DE	Aceito
Justificativa de		16:11:06	FARIAS FILHO	
Declaração de Pesquisadores	conflitodeinteresses.pdf	05/10/2019	FLAVIO TELES DE	Aceito
		16:10:08	FARIAS FILHO	
Declaração de Pesquisadores	termoderesponsabilidade.pdf	02/08/2019	FLAVIO TELES DE	Aceito
		02:38:19	FARIAS FILHO	
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	02/08/2019	FLAVIO TELES DE	Aceito
		02:33:42	FARIAS FILHO	



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
ALAGOAS - UNCISAL



Continuação do Parecer: 3.709.366

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

MACEIÓ, 18 de novembro de 2019

---

**Assinado por:**  
**MARIA DO CARMO BORGES TEIXEIRA**  
**(Coordenador(a))**