



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

Tese de Doutorado

**Análise da Inclusão do Coeficiente Racial na Estimativa da
Taxa de Filtração Glomerular: Revisão Sistemática e Metanálise
e Avaliação em uma Amostra Sul-brasileira**

Gustavo Monteiro Escott

Porto Alegre, janeiro de 2023.

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

Tese de Doutorado

**Análise da Inclusão do Coeficiente Racial na Estimativa da
Taxa de Filtração Glomerular: Revisão Sistemática e Metanálise
e Avaliação em uma Amostra Sul-brasileira**

Gustavo Monteiro Escott

Orientadora: Prof^a Dr^a Sandra Pinho Silveiro

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

Porto Alegre, janeiro de 2023.

CIP - Catalogação na Publicação

MONTEIRO ESCOTT, GUSTAVO

Análise da Inclusão do Coeficiente Racial na Estimativa da Taxa de Filtração Glomerular: Revisão Sistemática e Metanálise e Avaliação em uma Amostra Sul-brasileira / GUSTAVO MONTEIRO ESCOTT. -- 2023. 91 f.

Orientador: SANDRA PINHO SILVEIRO.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR. 2. FUNÇÃO RENAL. 3. CKD-EPI. 4. DOENÇA RENAL CRÔNICA. 5. NEGROS. I. PINHO SILVEIRO, SANDRA, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Gustavo Monteiro Escott

Análise da Inclusão do Coeficiente Racial na Estimativa da Taxa de Filtração Glomerular: Revisão Sistemática e Metanálise e Avaliação em uma Amostra Sul-brasileira

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

Aprovado em: Porto Alegre, 17 de janeiro de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Cristina Karohl, MD, PhD.
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Maristela Beck, MD, PhD.
Universidade Federal de Santa Maria

Erika Bevilaqua Rangel, MD, PhD
Escola Paulista de Medicina-Universidade Federal de São Paulo

AGRADECIMENTOS

A decisão de iniciar a jornada de um segundo doutorado e retomar o caminho da pesquisa teve início em 2017 e não foi fácil, mas necessário. Durante esse período aprendi e cresci muito mais do que esperava, especialmente para alguém que já vivia a ciência há quase 10 anos. Diversas pessoas fizeram parte fundamental nesse processo.

Primeiramente, agradeço imensamente à Prof.^a Sandra Silveiro. Obrigado pela oportunidade, por confiar na minha capacidade, por estimular e me guiar sempre com excelência nesse e em outros trabalhos. Obrigado pelo carinho e compreensão em tempos difíceis. Obrigado pela forma humana que conduz teus alunos. Terás sempre o meu carinho, gratidão e admiração!

Agradeço também e de maneira muito especial à Letícia Brondani. Colega de longa data, foi fundamental para que eu tivesse essa oportunidade. Obrigado por todo auxílio, conversas e momentos de descontração.

Agradeço ao Serviço de Endocrinologia do HCPA, reconhecido serviço de excelência, e à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por me proporcionarem ensino público, gratuito e de qualidade.

Obrigado à colega e amiga Indianara Porgere por sempre confiar no meu trabalho e ter formado comigo essa parceria que levamos para fora dos portões do HCPA.

Agradeço aos colegas que fizeram parte desse processo, Angélica Dall’Agnol, Bruna Rocha, Candice Moro, Marcelo Garroni, Milene Juchem, Vitor Cancelier e em especial à Letícia Silveira e Carolina Zingano que foram meus “dois braços direitos” durante esses anos.

Agradeço especialmente à minha família que esteve ao meu lado em todos os momentos fornecendo incentivo, apoio e carinho: meus pais, Wanderli e Clarice, meu irmão, Leonardo, e minha namorada, Mariana, amo vocês!

O formato desta tese segue o modelo recomendado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, sendo apresentada na forma de uma introdução sobre o tema, seguida de dois artigos originais contendo os resultados e, por fim, as considerações finais.

SUMÁRIO

RESUMO	08
ABSTRACT	10
LISTA DE ABREVIATURAS	12
LISTA DE TABELAS	13
LISTA DE FIGURAS	14
INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO	16
CAPÍTULO 1: 2009 CKD-EPI glomerular filtration rate estimation in black individuals outside the United States: a systematic review and meta-analysis	23
CAPÍTULO 2: Evaluation of Race Adjustment for Estimated Glomerular Filtration Rate in a South Brazilian Population	53
CONSIDERAÇÕES FINAIS	86
REFERÊNCIAS	87

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é um grande problema de saúde pública em todo o mundo e que frequentemente cursa com desfechos desfavoráveis, com eventual desenvolvimento de doença renal terminal (DRT) em uma parcela significativa desses pacientes. A taxa de filtração glomerular (TFG) é o melhor índice geral da função renal. Na prática clínica, a TFG é usualmente estimada através de equações baseadas na medida da creatinina sérica, como a Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration de 2009 (CKD-EPI), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), European Kidney Function Consortium (EKFC). Dentre essas equações, a CKD-EPI de 2009 e a MDRD incluem em suas fórmulas um coeficiente de ajuste racial (CR), acrescentando 16% e 21%, respectivamente, na estimativa da TFG em negros. No entanto, sabe-se que a população negra é quase 3 vezes mais propensa a desenvolver DRT, e em média 5 anos mais cedo do que adultos brancos nos EUA. Por isso, o uso do CR tem sido amplamente criticado como uma fonte potencial de discriminação e desigualdade em saúde, impedindo o acesso precoce aos cuidados de saúde para pacientes negros. Nesse sentido, foram recentemente desenvolvidas a CKD-EPI 2021 e a EKFC, que não empregam o CR.

Dessa forma, o presente trabalho se dedicou a investigar a acurácia da CKD-EPI 2009 com e sem o CR na população negra através de uma revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais, bem como o desempenho das equações CKD-EPI 2009 (com CR), CKD-EPI 2021 e EKFC em uma amostra de voluntários brancos e negros autodeclarados do Rio Grande do Sul.

Na nossa metanálise pesquisamos por artigos no MEDLINE e EMBASE até 9 de julho de 2022, sem restrição de idioma, complementadas por pesquisas manuais de referências. Foram incluídos estudos que avaliaram a acurácia P30 da CKD-EPI 2009 com ou sem o CR em adultos negros fora dos EUA comparada a um método padrão adequado de medida da TFG. Os dados foram extraídos por pares independentes de revisores e agrupados usando um modelo de efeitos aleatórios. Foram incluídos 11 estudos, com um total de 1.834 adultos negros da América do Sul, África e Europa. O CR presente na fórmula da equação CKD-EPI de 2009 diminuiu significativamente os resultados de precisão do P30 (61,9% [IC 95%, 53% a 70%] vs. 72,9% [IC 95%, 66,7% a 78,3%]; p=0,03).

No estudo transversal, comparamos as equações da TFGe com o método padrão-ouro de medida da TFG por $^{51}\text{Cr-EDTA}$. A análise de concordância das equações com a TFG medida mostrou que a CKD-EPI 2009 apresentou o maior valor de acurácia P30 em negros (77%) bem como o menor viés (4,04) e o maior coeficiente de correlação de concordância (CCC: 0,819). Por outro lado, a CKD-EPI de 2021 teve o melhor desempenho entre os pacientes brancos, com acurácia P30 adequada (76%), menor viés (1,45) e maior CCC (0,747). Embora evidenciada pela análise de Bland-Altman a tendência de subestimar os valores da TFG medida para todas as equações, o pior desempenho observado foi da equação EKFC, seguido da CKD-EPI 2021, em negros.

A CKD-EPI 2009 calculada com o CR teve um desempenho pior do que sem o CR para adultos negros fora dos EUA em nossa metanálise, embora tenha tido o melhor desempenho com o CR na avaliação transversal da nossa população. Portanto, concluímos que ainda não é possível afirmar que a CKD-EPI 2021 deva ser adotada em detrimento da CKD-EPI 2009. Estudos maiores e mais bem conduzidos, incluindo negros de diferentes países, são necessários e darão uma valiosa contribuição para confirmar esses resultados. Por fim, endossamos as diretrizes da KDIGO e recomendamos fortemente que a TFG seja medida por meio de marcadores exógenos quando uma estimativa mais precisa da TFG for impactar claramente as decisões clínicas.

Palavras-chave: Taxa de Filtração Glomerular, Função Renal, CKD-EPI, Doença Renal Crônica, Negros.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a major public health problem worldwide with frequent unfavorable outcomes. A significant proportion of these patients eventually develops end-stage renal disease (ESRD). Glomerular filtration rate (GFR) is the best overall index of kidney function. In clinical practice, GFR is usually estimated using equations based on the measurement of serum creatinine, such as the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2009 (CKD-EPI), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), and European Kidney Function Consortium (EKFC). Among these equations, the 2009 CKD-EPI and the MDRD include a racial adjustment coefficient (RC) in their formulas, adding 16% and 21%, respectively, to the estimate of GFR in Blacks. However, it is known that the Black population is almost 3 times more likely to develop ESRD, and on average 5 years earlier than White adults in the US. Therefore, the use of RC has been widely criticized as a potential source of discrimination and health inequality, preventing early access to health care for Black patients. In this sense, the CKD-EPI 2021 and EKFC equations, that do not use the RC, were recently developed.

Thus, the present work aimed to investigate the accuracy of the CKD-EPI 2009 with and without the RC in the Black population through a systematic review and meta-analysis of observational studies, as well as the performance of the CKD-EPI 2009 equations (with RC), CKD-EPI 2021, and EKFC in a sample of self-declared Whites and Blacks from Rio Grande do Sul.

In our meta-analysis, we searched for articles in MEDLINE and EMBASE since July 9, 2022, without language restrictions, supplemented by manual reference searches. Studies that evaluated the P30 accuracy of the CKD-EPI 2009 with or without RC in non-US Black adults with an adequate standard method of measuring GFR were included. Data were extracted by independent pairs of reviewers and pooled using a random effects model. Eleven studies were included, with a total of 1,834 Black adults from South America, Africa, and Europe. The RC in the 2009 CKD-EPI equation formula significantly decreased the P30 accuracy results (61.9% [95% CI, 53% to 70%] vs. 72.9% [95% CI, 66, 7% to 78.3%]; $p=0.03$).

In the cross-sectional study, we compared eGFR equations with the gold-standard method of measured GFR (mGFR) by $^{51}\text{Cr-EDTA}$. The equations performance was assessed using Bland-Altman plot, concordance correlation coefficient (CCC), bias, and P30 accuracy. The analysis of agreement of the equations with the measured GFR showed that the CKD-EPI 2009 presented the highest P30 accuracy value in Blacks (77%) as well as the lowest bias (4.04) and the highest CCC (0.849). On the other hand, the 2021 CKD-EPI performed best among White patients, with the highest P30 accuracy (83%), lowest bias (1.45), and highest CCC (0.790). Although the Bland-Altman analysis showed a tendency to underestimate the measured GFR values for all equations, the worst performance observed was for the EKFC equation in both groups, followed by the CKD-EPI 2021, in Blacks.

Our meta-analysis showed that 2009 CKD-EPI calculated with the RC performed worse than without the RC for non-US Black adults, although it performed better with the RC in our Black population. Therefore, we conclude that it is not yet possible to state that CKD-EPI 2021 should be adopted to the detriment of CKD-EPI 2009. Larger and better-conducted studies, including Blacks from different countries, are necessary and will make a valuable contribution to confirm these results. Finally, we endorse the KDIGO guidelines and strongly recommend that clinicians measure GFR using exogenous markers when a more accurate GFR can clearly impact clinical decisions.

Keywords: Glomerular Filtration Rate, Renal Function, CKD-EPI, Chronic Kidney Disease, Black.

LISTA DE ABREVIATURAS

⁵¹Cr-EDTA: ácido etilenodiamina tetra acético marcado com cromo-51

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CR: coeficiente racial

DCV: doença cardiovascular

DM: Diabetes mellitus

DRC: Doença renal crônica

DRT: Doença renal terminal

EKFC: European Kidney Function Consortium

ELSA-BRASIL: Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto

EUA: Estados Unidos da América

HAS: hipertensão arterial sistêmica

KDIGO: Kidney disease Improving Global Outcome

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NKF-ASN: National Kidney Foundation – American Society of Nephrology

TFG: Taxa de filtração glomerular

USRDS: United States Renal Data System

LISTA DE TABELAS

Capítulo 1 – 2009 CKD-EPI glomerular filtration rate estimation in black individuals outside the United States: a systematic review and meta-analysis

<u>Tabela 1.</u> General characteristics of the included studies	42
<u>Tabela Suplementar 1.</u> QUADAS-2 Table analyzing included articles in this systematic review and meta-analysis.	44

Capítulo 2 – Race Adjustment for Estimated Glomerular Filtration Rate: An Evaluation in a South Brazilian Population

<u>Tabela 1.</u> Clinical and laboratory characteristics of the patients	61
<u>Tabela 2.</u> Accuracy, bias and CCC of 2009 CKD-EPI, 2021 CKD-EPI, and EKFC equations in Black and White participants	65
<u>Tabela Suplementar 1.</u> Glomerular Filtration Rate Estimating Equations	82
<u>Tabela Suplementar 2.</u> Descriptive based on the presence and absence of Diabetes Mellitus	82
<u>Tabela Suplementar 3.</u> Glomerular filtration rate means between Black and White participants with and without DM	
<u>Tabela Suplementar 4.</u> Performance of the equations through race categories based on the presence and absence of DM	83
<u>Tabela Suplementar 5.</u> Performance of the equations through race categories based on the BMI <30 or ≥30 kg/m ²	84

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática de lesões patológicas da Doença Renal do Diabetes 17

Figura 2. Estágios da doença renal crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG) e níveis de albuminúria e classificação de risco para progressão para doença renal terminal 18

Capítulo 1 – 2009 CKD-EPI glomerular filtration rate estimation in black individuals outside the United States: a systematic review and meta-analysis

Figura 1. PRISMA flow diagram of studies 29

Figura 2. Mean accuracy (P30) of GFR estimation by the 2009 CKD-EPI with and without the race coefficient using random-effects models 31

Figura 3. Mean accuracy (P30) of eGFR by 2009 CKD-EPI with race coefficient (RC), subdividing studies by mGFR status 33

Figura Suplementar 1. Mean accuracy (P30) of eGFR by 2009 CKD-EPI with and without the race coefficient (RC) in black adults excluding studies with lowest P30 values. 45

Figura Suplementar 2. Mean accuracy (P30) of eGFR by 2009 CKD-EPI with and without the race coefficient (RC) excluding studies that measured GFR by 99mTc-DTPA plasma clearance using random-effects models.. 46

Figura Suplementar 3. Mean accuracy (P30) of eGFR by 2009 CKD-EPI with (a) and without (b) the race coefficient (RC), sub-grouped by continent ... 47

Figura Suplementar 4. Funnel Plot 48

Figura Suplementar 5. Mean accuracy (P30) of eGFR by 2009 CKD-EPI with (a) and without (b) the race coefficient (RC) comparing black adults from the United States of America with the rest of the world 49

Figura Suplementar 6. Mean accuracy (P30) of eGFR by 2009 CKD-EPI with (a) and without (b) the race coefficient (RC) comparing black and white adults from outside the USA 50

Capítulo 2 – Race Adjustment for Estimated Glomerular Filtration Rate: An Evaluation in a South Brazilian Population

Figura 1. Comparison between measured and estimated GFR in (a) overall sample and (b) White and (c) Black participants 62

Figura 2. Bland-Altman agreement plots of the average measured and estimated GFR and the difference between them 64

Figure 3. Percentages of participants classified according to GFR level by the reference method compared to the equations in White (A, C, E) and Black (B, D, F) participants 66

Figura 4. Bland-Altman agreement plots of the average measured and estimated GFR and the difference between them 67

INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

A iniciativa Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) define a doença renal crônica (DRC) como a anormalidade da estrutura ou função dos rins, presentes por mais de 3 meses com implicações para a saúde (1).

Programas de rastreamento de alta qualidade em países desenvolvidos, incluindo os Estados Unidos (EUA), Noruega, Holanda, e Austrália, mostraram que a prevalência de DRC na população adulta geral é de 10 a 13% (2–5). Entretanto, dados sobre a incidência e prevalência da DRC, considerando todo o seu espectro, na população geral da América Latina, incluindo o Brasil, são escassos (6). De acordo com o United States Renal Data System (USRDS), 14,4% da população adulta dos EUA pesquisada entre 2015 e 2018 no National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) apresentava DRC com base em uma baixa taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ou albuminúria (em um único exame) (7). Estima-se que a prevalência de DRC, com dano renal moderado a grave (estágio 3 a 5), em adultos brasileiros seja de 6,7%, triplicando em indivíduos com 60 anos ou mais (8). Entretanto, dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-BRASIL) demonstraram uma prevalência de 8,9% de DRC avaliada pela TFG reduzida (<60 mL/min/1,73 m²) ou aumento na excreção urinária de albumina (≥ 30 mg/g) na população geral. A prevalência de DRC se mostrou mais elevada nos participantes com posição socioeconômica mais baixa, na presença de diabetes mellitus (DM) e entre os negros (9).

Considerada, portanto, um grande problema de saúde pública em todo o mundo, a DRC frequentemente cursa com desfechos desfavoráveis, com eventual desenvolvimento de doença renal terminal (DRT) em uma parcela significativa desses pacientes (10). A DRT requer terapia de substituição renal, na forma de diálise ou transplante, um importante gerador de custos para os sistemas de saúde, com crescimento anual dos programas de diálise variando entre 6% e 12% nas últimas duas décadas e que continua a crescer, sobretudo nos países em desenvolvimento. Embora a incidência de DRT mostre sinais de estabilização nos países desenvolvidos, essa tendência não é observada em países em desenvolvimento ou populações minoritárias (10).

As principais causas de DRC incluem o DM, a hipertensão arterial sistêmica e a glomerulonefrite. Nos EUA, o DM é a principal causa de DRC seguindo pela hipertensão arterial sistêmica (HAS), enquanto no Brasil essa relação se inverte (7,11). O aumento acentuado nos casos de hipertensão, diabetes e outras doenças que são fatores de risco para doença renal tem impulsionado o crescimento da prevalência da DRC, causando alta demanda dos recursos de saúde (10). Aproximadamente 20–40% dos pacientes com DM desenvolvem DRC, evoluem com prognóstico desfavorável, eventualmente levando à DRT (12). Por isso, a identificação precoce da DRC assume grande importância, uma vez que o atraso ou a prevenção da progressão tem o potencial de prolongar a saúde e salvar vidas por um custo muito menor do que a terapia de substituição renal (1).

Exemplos de anormalidades estruturais incluem cistos, tumores, malformações e atrofia, que são evidentes na imagem. Por outro lado, a disfunção renal pode se manifestar como hipertensão, edema, alterações na produção ou na qualidade da urina e atraso no crescimento em crianças; essas alterações são mais frequentemente reconhecidas pelo aumento dos níveis séricos de creatinina, cistatina C ou nitrogênio ureico no sangue. A manifestação patológica mais comum da DRC, independentemente do insulto inicial ou da doença, é alguma forma de fibrose renal (13).

A hiperglicemia induz alterações metabólicas e hemodinâmicas no rim que levam à disfunção das células endoteliais, hiperfiltração glomerular e inflamação no diabetes precoce. A hipertensão sistêmica, que é uma comorbidade comum em pacientes com diabetes, também causa hipertensão glomerular. Estas alterações induzidas por hiperglicemia e hipertensão podem resultar em danos patológicos ao glomérulo, particularmente nos podócitos, e ao tubulointerstício, o que leva a um aumento da permeabilidade glomerular da albumina e subseqüentes reduções na taxa de filtração glomerular (TFG) (14). O glomérulo saudável normal inclui arteríolas aferentes e eferentes, alças capilares, células endoteliais, membrana basal, podócitos íntegros, células epiteliais parietais e células epiteliais tubulares e é impermeável à albumina. Em contraste, no glomérulo diabético as lesões ocorrem juntamente com lesões vasculares específicas, incluindo hialinose arterial, expansão mesangial, deposição de colágeno, espessamento da membrana basal, perda e hipertrofia

de podócitos com reorganização do citoesqueleto e consequente albuminúria, atrofia epitelial tubular, acúmulo de miofibroblastos, influxo de células inflamatórias e rarefação capilar (Figura 1) (15).

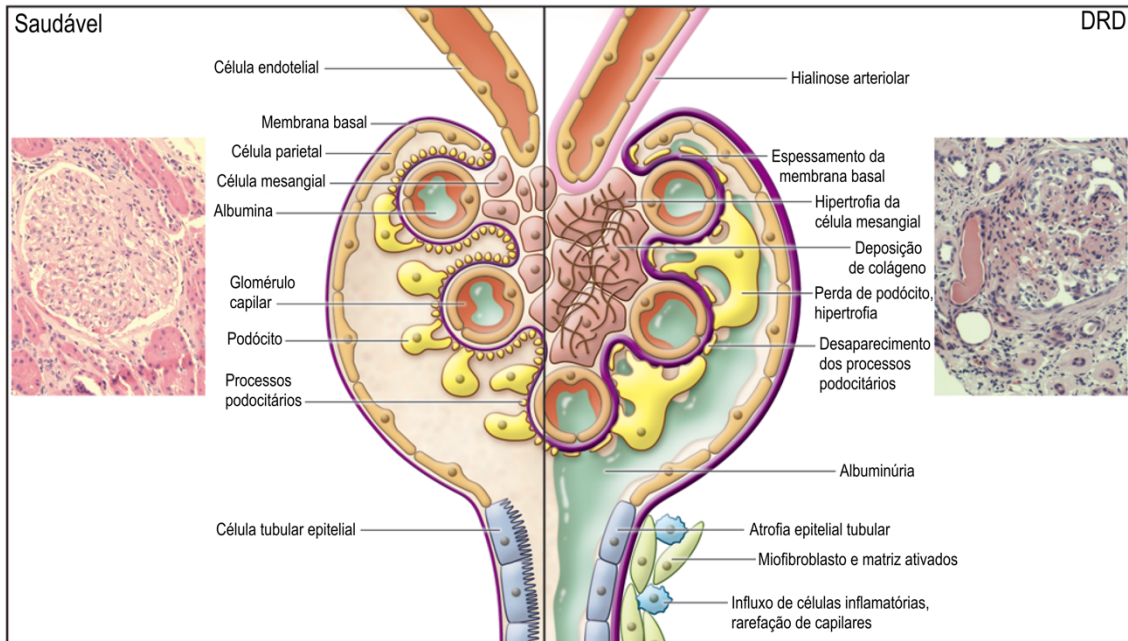


Figura 1. Representação esquemática de lesões patológicas da Doença Renal do Diabetes adaptado de Reidy et al. (15).

A KDIGO preconiza que a DRC seja classificada com base na sua causa, nas várias categorias de taxa de filtração glomerular (TFG), seja ela estimada ou medida, e na extensão da excreção urinária de albumina (Figura 2) (1). A TFG e a albuminúria são conhecidos preditores confiáveis e independentes de desfechos a longo prazo da DRC, incluindo risco de doença cardiovascular (DCV), morte, lesão renal, infecção e hospitalização. Por isso, a albuminúria e a TFG são utilizadas conjuntamente para a classificação de risco na DRC (Figura 2). Além disso, a TFG é um marcador bem estabelecido da função excretora renal e a albuminúria é um indicador de disfunção da barreira renal (lesão glomerular) (13).

				Categorias de Albuminúria		
				A1	A2	A3
				Normal	Moderadamente aumentada (microalbuminúria)	Muito aumentada (macroalbuminúria)
				< 30 mg/g	30–299 mg/g	≥ 300 mg/g
Categorias de TFG (mL/min/1,73m ²)	G1	Normal ou alta	≥ 90			
	G2	Levemente diminuída	60-90			
	G3a	Leve/moderadamente diminuída	45-59			
	G3b	Moderadamente diminuída	30-44			
	G4	Muito diminuída	15-29			
	G5	Falência renal	< 15			

	Baixo risco		Risco intermediário		Alto risco		Risco muito alto
--	-------------	--	---------------------	--	------------	--	------------------

Figura 2. Estágios da doença renal crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG) e níveis de albuminúria e classificação de risco para progressão para doença renal terminal. Fonte: Adaptado de KDIGO (1,16).

A medição da TFG pode ser teoricamente obtida pela depuração plasmática ou urinária de substâncias exógenas que possuem as seguintes características: seja livremente filtrada pelo glomérulo, não se ligue a proteínas, não seja nem secretada nem reabsorvida pelos túbulos e seja excretada apenas pelos rins. Por isso, a técnica “padrão-ouro” geralmente aceita para avaliação da TFG usa a infusão de inulina, uma substância que apresenta essas características (17). Entretanto, a execução desta técnica é considerada complexa e demorada e, portanto, teve seu uso considerado inadequado para a rotina da prática clínica. A medição da depuração de outras substâncias exógenas, como ⁵¹Cr-EDTA, iotalamato e ioexol a partir de uma única injeção, surgiu como uma técnica adequada e mais simples (18). Nesta técnica, a TFG é calculada a partir da área sob a curva de depuração do plasma, o que exige a coleta de várias amostras de sangue durante um período de várias horas. Embora mais simples do que a infusão de inulina, essa técnica ainda é trabalhosa e foi posteriormente simplificada ainda mais, restringindo a amostragem de sangue ao segundo dos dois componentes exponenciais de depuração (19).

Devido à complexidade e necessidade da disponibilidade do paciente por várias horas, o uso da medição da TFG na prática clínica fica inviabilizado e se reserva a situações especiais, como pré-transplante renal, quando uma avaliação precisa da TFG é necessária (17,20). Por isso, outras variáveis biológicas que possuíssem formas de avaliação simplificadas foram propostas. Dentre essas variáveis, a creatinina sérica é a mais utilizada há mais de um século (20,21). No entanto, as limitações desse marcador para estimar a TFG são bem conhecidas. A limitação mais importante está ligada ao fato de que a concentração de creatinina sérica é dependente não apenas da TFG, mas também da massa muscular. Devido a esta forte associação com a massa muscular, a concentração de creatinina sérica e a excreção de creatinina variam com a etnia, sexo e idade, independentemente de quaisquer alterações da TFGm (22–24). Outros fatores conhecidos que podem interferir na produção, secreção tubular, dosagem ou nos níveis séricos de creatinina incluem o consumo de carnes cozidas e suplementos de creatinina ou proteicos e exercício intenso, além do uso de trimetoprima, cimetidina e outros medicamentos bloqueadores de receptores H₂ que podem inibir a secreção tubular e causar um aumento na creatinina sérica medida (25). Além disso, a avaliação da TFG no paciente com diabetes mellitus é crítica para o rastreamento e diagnóstico da doença (26). No entanto, sabe-se que as equações subestimam sistematicamente a TFG medida nesse cenário (27,28). A cistatina C tem sido utilizada em adição à creatinina como forma de mitigar os problemas de seu uso (29).

Independente das fragilidades, a TFG é usualmente estimada na prática clínica através de equações baseadas na medida da creatinina sérica, em substituição à laboriosa e dispendiosa medida direta de substâncias exógenas. Desde o advento da equação Cockcroft-Gault (30), mais de 70 equações destinadas a estimar a TFG já foram desenvolvidas (31). As fórmulas mais usadas atualmente em adultos incluem a Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration de 2009 (CKD-EPI) (32), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (33), European Kidney Function Consortium (EKFC) (34) e, mais recentemente, a CKD-EPI atualizada de 2021 (29). Entre essas equações, a MDRD e a CKD-EPI 2009 foram derivadas de coortes que incluíram afro-americanos e recomendam o uso de um fator de ajuste de raça. Os coeficientes

de raça (CR) aumentam a TFG estimada (eTFG) para pessoas negras em cerca de 21% e 16%, respectivamente (32,33). A justificativa para a introdução do CR nas fórmulas para estimar a TFG deriva de estudos que relatam níveis mais altos de creatinina sérica em pessoas negras em comparação com adultos brancos com a mesma TFGm (35–37). A razão para esta creatinina sérica mais elevada em negros americanos permanece desconhecida e debatida (38–40). A coorte usada para o desenvolvimento e validação da fórmula CKD-EPI de 2009 incluiu principalmente negros da população americana (apenas 84 europeus em um total de 2.969 negros) (32). No entanto, sabe-se que esta população é quase 3 vezes mais propensa a desenvolver DRT, e em média 5 anos mais cedo do que adultos brancos nos EUA (38,41).

No Brasil, segundo o relatório técnico do Governo do Estado do Rio Grande do Sul, “Visão das desigualdades de raça/cor no Rio Grande do Sul”, a população negra tem maior proporção de domicílios cadastrados na Unidade de Saúde da Família do que os brancos, mas os brancos são mais bem atendidos pela rede pública de saúde com consultas mais frequentes [11]. Na grande coorte do ELSA envolvendo 14.355 servidores públicos de seis capitais brasileiras, mostrou-se que os participantes negros apresentavam menor nível socioeconômico, maior prevalência de hipertensão e DM e menores níveis de TFGe ajustados para idade e sexo (42). Observando-se, portanto, um risco aumentado de desenvolver DRC também em negros brasileiros. Além disso, estudos de vários países africanos sugerem que a TFG estimada com a CKD-EPI 2009 reflete com maior precisão a TFG medida (TFGm) sem o ajuste de raça (43–46). Como o fator de ajuste de raça aumenta a TFGe, o uso do CR tem sido amplamente criticado como uma fonte potencial de discriminação e desigualdade em saúde, impedindo o acesso precoce aos cuidados de saúde para pacientes negros. Recentemente, iniciou-se uma série de apelos para eliminar o uso do CR das recomendações de estimativa da TFG das diretrizes clínicas, buscando-se a equidade nos serviços de saúde (40,47–50).

A falta de representatividade da população negra de outras regiões, como países africanos e de países miscigenados como Brasil, além da fragilidade da evidência disponível acerca dos níveis de creatinina e TFG em negros, levou ao desenvolvimento de uma nova equação sem o CR. A versão remodelada da CKD-EPI foi proposta em 2021 (CKD-EPI 2021) para resolver o problema. A

nova equação apresentou valores de viés (diferença média entre a TFGm e a TFGe) absolutos semelhantes entre populações negras e brancas na população em que foi validada. Ela também teve melhor precisão P30 com mais de 85% dos valores de TFG estimada dentro de 30% da TFG medida para participantes negros e não negros (29). No entanto, essa nova equação também foi desenvolvida nos participantes afro-americanos, e a American Diabetes Association reforçou as recomendações da Força-Tarefa da NKF-ASN (National Kidney Foundation – American Society of Nephrology) de reavaliar a inclusão da raça no diagnóstico da doença renal (51,52). Por outro lado, a equação EKFC, desenvolvida em países europeus foi desenvolvida e validada em uma população que não incluía negros e pouco se investigou o desempenho dessa equação na população negra. Estudos para avaliar o desempenho das equações na população brasileira são escassos ou envolveram amostras menos expressivas (43,53,54).

Dessa forma, o presente trabalho se dedicou a investigar a acurácia da CKD-EPI 2009 com e sem o CR na população negra através de uma revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais, bem como o desempenho das equações CKD-EPI 2009 (com CR), CKD-EPI 2021 e EKFC em uma amostra de brancos e negros autodeclarados do Rio Grande do Sul.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma avaliação imprecisa da função renal em determinada população implica no impedimento ao acesso precoce aos cuidados de saúde, a inclusão em protocolos de pesquisa, elegibilidade para lista de doadores renais e inclusão na lista de espera para transplante renal para esses pacientes. Considerando a população negra, o uso inadequado das equações para estimativa da TFG ajustadas para etnia pode contribuir ainda mais para as reconhecidas desigualdades de saúde relacionadas à etnia na DRC, especialmente devido ao diagnóstico tardio. Por esse motivo, a CKD-EPI 2009 tem sido amplamente criticada como uma fonte de discriminação e desigualdade em saúde.

A principal contribuição desta revisão sistemática e metanálise de 11 estudos observacionais envolvendo 1.834 indivíduos negros é que é a primeira de seu tipo dedicada a questionar a precisão do CR da equação CKD-EPI de 2009 para estimativa da TFG fora dos EUA. Recentemente, uma solução para o enigma do CR na América foi proposta por meio de uma nova equação CKD-EPI 2021 sem o uso do fator de correção para raça. No entanto, da mesma forma que a CKD-EPI de 2009, essa equação mal incluiu negros de fora dos EUA. Devido ao menor tamanho de todos os estudos que testaram a equação de 2009 fora dos EUA, nenhum estudo observacional único conseguiu esclarecer esse assunto para resolver se havia um problema semelhante (ou talvez mais pronunciado) em relação ao uso do CR em todo o mundo, tornando esta questão apenas adequadamente endereçável por meio de compilação de dados por metanálise. Assim, nesta revisão sistemática e metanálise, a precisão geral medida pelo P30 da equação CKD-EPI de 2009 foi significativamente maior ao eliminar o CR (61,9% [IC 95%, 53% a 70%] contra 72,9% [95 % CI, 66,7% a 78,3%]; $p = 0,03$). No entanto, ambas as equações não atingiram o limiar ótimo de 75%.

A CKD-EPI 2009 calculada com o CR teve um desempenho pior do que sem o CR para adultos negros fora dos EUA em nossa metanálise, embora tenha tido o melhor desempenho com o CR na avaliação transversal da nossa população. Portanto, concluímos que ainda não é possível afirmar que a CKD-EPI 2021 deva ser adotada em detrimento da CKD-EPI 2009. Estudos maiores e mais bem conduzidos, incluindo negros de diferentes países, são necessários

e darão uma valiosa contribuição para confirmar esses resultados. Por fim, endossamos as diretrizes da KDIGO e recomendamos fortemente que a TFG seja medida por meio de marcadores exógenos quando uma estimativa mais precisa da TFG for impactar claramente as decisões clínicas.

REFERÊNCIAS

1. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013;3(Suppl.):1–150.
2. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, et al. Prevalence of Kidney Damage in Australian Adults: The AusDiab Kidney Study. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Jul;14(suppl 2):S131–8.
3. Hillege HL, Janssen WMT, Bak AAA, Diercks GFH, Grobbee DE, Crijs HJGM, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med.* 2001 Jun;249(6):519–26.
4. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Åsberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International Comparison of the Relationship of Chronic Kidney Disease Prevalence and ESRD Risk. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Aug;17(8):2275–84.
5. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis.* 2003 Jan;41(1):1–12.
6. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, Remuzzi A, Perna A, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Heal.* 2016 May;4(5):e307–19.
7. United States Renal Data System. *USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States.* Bethesda; 2021.

8. Malta DC, Machado ÍE, Pereira CA, Figueiredo AW, Aguiar LK de, Almeida W da S de, et al. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol*. 2019;22(suppl 2).
9. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Apr;70(4):380–9.
10. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int*. 2011 Dec;80(12):1258–70.
11. Neves PDM de M, Sesso R de CC, Thomé FS, Lugon JR, Nascimento MM. Brazilian dialysis survey 2019. *Brazilian J Nephrol*. 2021 Jun;43(2):217–27.
12. American Diabetes Association. 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Supplement_1):S208–31.
13. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2017 Dec 21;3(1):17088.
14. Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, Toyama T, Hara A, Furuichi K, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Nov 6;17(11):740–50.
15. Reidy K, Kang HM, Hostetter T, Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *J Clin Invest*. 2014 Jun 2;124(6):2333–40.
16. de Sá JR, Rangel EB, Canani LH, Bauer AC, Escott GM, Zelmanovitz T, et al. The 2021–2022 position of Brazilian Diabetes Society on diabetic kidney disease (DKD) management: an evidence-based guideline to clinical practice. Screening and treatment of hyperglycemia, arterial hypertension, and dyslipidemia in the patient with DKD. *Diabetol Metab Syndr*. 2022 Dec 11;14(1):81.
17. Agarwal R, Delanaye P. Glomerular filtration rate: when to measure and in which patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Dec 1;34(12):2001–7.
18. Chantler C, Garnett ES, Parsons V, Veall N. Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection methods using ⁵¹Cr-EDTA.

- Clin Sci. 1969 Aug;37(1):169–80.
19. Chantler C, Barratt TM. Estimation of Glomerular Filtration Rate from Plasma Clearance of 51-Chromium Edetic Acid. *Arch Dis Child*. 1972 Aug 1;47(254):613–7.
 20. Delanaye P, Mariat C, Maillard N, Krzesinski J-M, Cavalier E. Are the Creatinine-Based Equations Accurate to Estimate Glomerular Filtration Rate in African American Populations? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Apr;6(4):906–12.
 21. Rehberg PB. Studies on Kidney Function. *Biochem J*. 1926 Jan 1;20(3):447–60.
 22. Jacobs DR. Gender- and Race-specific Determination of Albumin Excretion Rate using Albumin-to-Creatinine Ratio in Single, Untimed Urine Specimens: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Epidemiol*. 2002 Jun 15;155(12):1114–9.
 23. Hsu C-Y, Chertow GM, Curhan GC. Methodological issues in studying the epidemiology of mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int*. 2002 May;61(5):1567–76.
 24. Goldwasser P, Aboul-Magd A, Maru M. Race and creatinine excretion in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 1997 Jul;30(1):16–22.
 25. Samra M, Abcar AC. False Estimates of Elevated Creatinine. *Perm J*. 2012 Jun;16(2):51–2.
 26. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Supplement 1):S15–33.
 27. Machado JD, Camargo EG, Boff R, da Silva Rodrigues L, Camargo JL, Soares AA, et al. Combined creatinine-cystatin C CKD-EPI equation significantly underestimates measured glomerular filtration rate in people with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem*. 2018 Mar;53:43–8.
 28. Silveiro SP, Araujo GN, Ferreira MN, Souza FDSS, Yamaguchi HM, Camargo EG, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation Pronouncedly Underestimates Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Nov 1;34(11):2353–5.
 29. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without

- Race. *N Engl J Med*. 2021 Nov 4;385(19):1737–49.
30. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31–41.
 31. Porrini E, Ruggenenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jiménez A, de Vries APJ, et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Mar 5;15(3):177–90.
 32. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604–12.
 33. Levey AS. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):461.
 34. Pottel H, Björk J, Courbebaisse M, Couzi L, Ebert N, Eriksen BO, et al. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2021 Feb;174(2):183–91.
 35. Kramer H, Palmas W, Kestenbaum B, Cushman M, Allison M, Astor B, et al. Chronic Kidney Disease Prevalence Estimates among Racial/Ethnic Groups: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;3(5):1391–7.
 36. Eastwood JB, Kerry SM, Plange-Rhule J, Micah FB, Antwi S, Boa FG, et al. Assessment of GFR by four methods in adults in Ashanti, Ghana: the need for an eGFR equation for lean African populations. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jul 1;25(7):2178–87.
 37. Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, Sepúlveda D, Baumgartner RN, Pierson RN, et al. Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *J Appl Physiol*. 1997 Jul 1;83(1):229–39.
 38. Eneanya ND, Boulware LE, Tsai J, Bruce MA, Ford CL, Harris C, et al. Health inequities and the inappropriate use of race in nephrology. *Nat Rev Nephrol*. 2022 Feb 8;18(2):84–94.
 39. Hsu C, Yang W, Parikh R V., Anderson AH, Chen TK, Cohen DL, et al. Race, Genetic Ancestry, and Estimating Kidney Function in CKD. *N Engl J Med*. 2021 Nov 4;385(19):1750–60.
 40. Delanaye P, Pottel H, Glassock RJ. Americentrism in estimation of

- glomerular filtration rate equations. *Kidney Int.* 2022 May;101(5):856–8.
41. Powe NR. Let's Get Serious About Racial and Ethnic Disparities. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Jul;19(7):1271–5.
 42. Camelo L V, Giatti L, Ladeira RM, Griep RH, Mill JG, Chor D, et al. Racial disparities in renal function: the role of racial discrimination. The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Epidemiol Community Health.* 2018 Nov;72(11):1027–32.
 43. Rocha AD, Garcia S, Santos AB, Eduardo JCC, Mesquita CT, Lugon JR, et al. No Race-Ethnicity Adjustment in CKD-EPI Equations Is Required for Estimating Glomerular Filtration Rate in the Brazilian Population. *Int J Nephrol.* 2020 Jul 18;2020:1–9.
 44. Gama RM, Clery A, Griffiths K, Heraghty N, Peters AM, Palmer K, et al. Estimated glomerular filtration rate equations in people of self-reported black ethnicity in the United Kingdom: Inappropriate adjustment for ethnicity may lead to reduced access to care. Delanaye P, editor. *PLoS One.* 2021 Aug 12;16(8 August):1–18.
 45. Bukabau JB, Yayo E, Gnionsahé A, Monnet D, Pottel H, Cavalier E, et al. Performance of creatinine- or cystatin C–based equations to estimate glomerular filtration rate in sub-Saharan African populations. *Kidney Int.* 2019 May;95(5):1181–9.
 46. Wyatt CM, Schwartz GJ, Owino Ong'or W, Abuya J, Abraham AG, Mboku C, et al. Estimating Kidney Function in HIV-Infected Adults in Kenya: Comparison to a Direct Measure of Glomerular Filtration Rate by Iohexol Clearance. *PLoS One.* 2013;8(8).
 47. Diao JA, Wu GJ, Taylor HA, Tucker JK, Powe NR, Kohane IS, et al. Clinical Implications of Removing Race From Estimates of Kidney Function. *JAMA.* 2020 Dec 2;
 48. Zelnick LR, Leca N, Young B, Bansal N. Association of the Estimated Glomerular Filtration Rate With vs Without a Coefficient for Race With Time to Eligibility for Kidney Transplant. *JAMA Netw Open.* 2021 Jan 14;4(1):e2034004.
 49. Bragg-Gresham J, Zhang X, Le D, Heung M, Shahinian V, Morgenstern H, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease Among Black Individuals in the US After Removal of the Black Race Coefficient From a Glomerular

- Filtration Rate Estimating Equation. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 29;4(1):e2035636.
50. Norris KC, Eneanya ND, Boulware LE. Removal of Race From Estimates of Kidney Function: First, Do No Harm. *JAMA*. 2020 Dec 2;
 51. Delgado C, Baweja M, Crews DC, Eneanya ND, Gadegbeku CA, Inker LA, et al. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2022 Feb;79(2):268-288.e1.
 52. American Diabetes Association. Addendum. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022 . *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1): S175–S184. *Diabetes Care*. 2022 Sep 1;45(9):2182–4.
 53. Silva LCF, Rocha BM, Escott GM, Porgere IF, Tochetto LA, de Almeida Brondani L, et al. Accuracy evaluation of 2021 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, Full Age Spectrum and European Kidney Function Consortium equations for estimating glomerular filtration rate in type 2 diabetes mellitus and healthy adults. *Clin Chim Acta*. 2022 Sep;534:14–21.
 54. Delanaye P, Vidal-Petiot E, Björk J, Ebert N, Eriksen BO, Dubourg L, et al. Performance of creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate in White and Black populations in Europe, Brazil and Africa. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Aug 24;