

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
CAMPUS A. C. SIMÕES  
FACULDADE DE MEDICINA

MARIA CLARA TEIXEIRA CASSELLA  
PEDRO IGOR COSTA MARTINS

**FUNÇÃO RENAL NO IDOSO: COMO ESTAMOS AVALIANDO? Concordância entre  
a equação do berlin initiative study (BIS 1), CKD-EPI, MDRD E Cockcroft-Gault**

Maceió  
2025

MARIA CLARA TEIXEIRA CASSELLA

PEDRO IGOR COSTA MARTINS

**FUNÇÃO RENAL NO IDOSO: COMO ESTAMOS AVALIANDO? Concordância entre a equação do berlin initiative study (BIS 1), CKD-EPI, MDRD E Cockcroft-Gault**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharelado/Licenciatura em Medicina. Este trabalho é fruto do projeto de iniciação científica desenvolvido com a mestranda Ana Carolina Abreu Machado.

Orientador: Prof. Dr. Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira.

Coautores: Ana Carolina Abreu Machado, Eliab Batista Barros, Vinícius de Almeida Galindo, Prof. Dr. Jorge Arthur Peçanha de Miranda Coelho e Prof. Ms. David Costa Buarque.

Maceió

2025

**Catálogo na fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas Biblioteca**  
**Central Divisão de Tratamento Técnico**  
Bibliotecária: Helena Cristina Pimentel do Vale – CRB-4/661

C344f Cassella, Maria Clara Teixeira.

Função renal no idoso : como estamos avaliando? Concordância entre a equação do berlin initiative study (BIS 1), CKD-EPI, MDRD e Cockcroft-Gault / Maria Clara Teixeira Cassella, Pedro Igor Costa Martins. – 2025.

31 f. : il.

Orientadora: Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Medicina) – Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Medicina. Maceió, 2025.

Bibliografia: f. 30-31.

1. Taxa de filtração glomerular. 2. Idoso. 3. Doença renal crônica. 4. Creatinina.  
I. Martins, Pedro Igor Costa. II. Título.

CDU: 616.61-53.9

## **Folha de Aprovação**

MARIA CLARA TEIXEIRA CASSELLA  
PEDRO IGOR COSTA MARTINS

**FUNÇÃO RENAL NO IDOSO: COMO ESTAMOS AVALIANDO? Concordância entre a equação do berlin initiative study (BIS 1), CKD-EPI, MDRD E Cockcroft-Gault**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à banca examinadora do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas e aprovada em 17 de fevereiro de 2025.

---

(Orientador(a) - Profa. Dra. Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas)

### **Banca examinadora:**

---

(Examinador(a) Externo(a) - Prof. Dr Flávio Teles de Farias Filho - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas)

---

(Examinador(a) Interno(a) - Prof. Ms. David Costa Buarque - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas)



## AGRADECIMENTOS

Há 6 anos iniciamos nossa trajetória profissional, um período que foi repleto de muito crescimento, aprendizado e descobertas. Desde o início Deus já tinha trilhado nossos caminhos e planejado perfeitamente tudo o que viveríamos a seguir. Assim, obrigada Senhor pelas maravilhas que nos permitiu e ainda nos permitirá viver, por ter nos munido com perseverança para enfrentar essa etapa que se passou.

Às nossas famílias, por todo o apoio e paciência durante todo esse período, por terem acreditado em nós quando nem mesmo nós acreditávamos, isso é por vocês.

Aos nossos amigos e companheiros de jornada, por dividirem as alegrias e as responsabilidades, vocês tornaram o percurso muito mais leve e prazeroso. É de uma felicidade enorme nos formarmos na mesma turma que vocês!

À nossa orientadora, Profa. Michelle Cavalcante, por ter nos acolhido quando estávamos ainda no 4º período em seu ambulatório no Hospital Universitário e por permanecer conosco até o final da faculdade. Obrigada por ser tão dedicada e disponível. Somos gratos por toda paciência e ensinamentos que perpassam a medicina; levaremos para a vida seu exemplo de amor à profissão e à docência.

À Dra Ana Carolina, por ter nos recebido em seu mestrado e ter nos proporcionado viver essa interseção da geriatria com a nefrologia; foi muito prazeroso ajudá-la neste trabalho. A Eliab e Vinícius, nossos colegas de PIBIC, obrigada por toda a colaboração e esforço nas coletas e na elaboração de trabalhos para congresso.

*“Não tenho medo de  
errar, só medo de desistir,  
mas tenho vinte e poucos  
anos e não vou parar aqui”  
(Lagum).*

## RESUMO

Mensurar corretamente a taxa de filtração glomerular em idosos é de extrema importância clínica e permanece um desafio até os dias atuais. Diversas fórmulas baseadas na creatinina têm sido usadas para este fim, mas todas com limitações em relação à população idosa. A fórmula do Berlin Initiative Study 1 (BIS 1) demonstrou boa acurácia em uma amostra de idosos europeus acima de 70 anos. O objetivo do presente estudo foi avaliar o desempenho diagnóstico da equação BIS 1, comparando-a às mais utilizadas em nosso meio (CKD-EPI, MDRD e Cockcroft-Gault) em equivalência e concordância, bem como sua correlação com variáveis antropométricas e clínicas da população estudada. Quanto a metodologia, realizamos um estudo transversal, onde os dados foram analisados nos softwares SPSS para Macintosh, versão 23 (Armonk, NY: IBM Corp.), GraphPad Prism, versão 6.01 e R (R Core Team, 2022) e para analisar a concordância entre a equação BIS 1 e os outros estimadores para a TFG foi utilizado o método Bland-Altman. Obtivemos uma amostra de 98 participantes com média de idade de  $75 \pm 5$ , majoritariamente do sexo masculino (51%). Após as análises, a fórmula CKD EPI mostrou ter boa correlação e concordância com a fórmula BIS 1, que foi desenvolvida e validada para a população idosa acima de 70 anos de idade, sendo uma possibilidade de uso em nosso meio até que novas evidências em relação ao tema venham à luz. Já as demais equações apresentaram desempenho menor e muito similar entre elas. Novos estudos de validação são necessários para se avaliar com precisão a validade e superioridade da fórmula BIS 1 na nossa população.

**Palavras-chave:** taxa de filtração glomerular; idoso; doença renal crônica; creatinina.

## ABSTRACT

Correctly measuring the glomerular filtration rate in the elderly is of extreme clinical importance and remains a challenge to this day. Several formulas based on creatinine have been used for this purpose, but all have limitations in relation to the elderly population. The Berlin Initiative Study 1 (BIS 1) formula demonstrated good accuracy in a sample of European elderly people over 70 years of age. The objective of the present study was to evaluate the diagnostic performance of the BIS 1 equation, comparing it to the most used in our country (CKD-EPI, MDRD and Cockcroft-Gault) in terms of equivalence and agreement, as well as its correlation with anthropometric and clinical variables of the population studied. Regarding methodology, we carried out a cross-sectional study, where data were analyzed using SPSS software for Macintosh, version 23 (Armonk, NY: IBM Corp.), GraphPad Prism, version 6.01 and R (R Core Team, 2022) and to analyze the agreement between the BIS 1 equation and the other estimators for GFR, the Bland-Altman method was used. We obtained a sample of 98 participants with a mean age of  $75 \pm 5$ , mostly male (51%). After the analyses, the CKD-EPI formula showed to have good correlation and agreement with the BIS 1 formula, which was developed and validated for the elderly population over 70 years of age, being a possibility of use in our environment until new evidence in regarding the topic come to light. The other equations presented lower and very similar performance between them. New validation studies are necessary to accurately assess the validity and superiority of the BIS 1 formula in our population.

**Keywords:** glomerular filtration rate; elderly; chronic kidney disease; creatinine.



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Gráfico de calor representando as correlações observadas entre as equações para cálculo da taxa de filtração glomerular estimada..... 22
- Figura 2 Curva ROC representando a performance das diferentes equações para detectar valores de BIS  $1 \leq 60$  mL/min..... 23
- Figura 3 Gráfico de Bland-Altman apresentando a concordância entre a BIS 1 com a equação de Cockcroft-Gault, CKD-EPI e MDRD para estimar a taxa de filtração glomerular em indivíduos idosos. (A) BIS 1/Cockcroft-Gault (B) BIS 1/CKD-EPI (C) BIS 1/MDRD..... 24

## LISTA DE TABELAS

|          |                                                                                                         |    |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 | Características clínicas e taxa de filtração glomerular estimada por diferentes equações em idosos..... | 20 |
| Tabela 2 | Regressão linear com desfecho BIS 1 contínuo.....                                                       | 24 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|         |                                                   |
|---------|---------------------------------------------------|
| BIS     | Berlin Initiative Study                           |
| CKD-EPI | Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration |
| CG      | Cockcroft-Gault                                   |
| Cr      | Creatinina                                        |
| CP      | Circunferência de panturrilha                     |
| DCV     | Doença cardiovascular                             |
| DRC     | Doença renal crônica                              |
| FAS     | Full Age Spectrum                                 |
| HUPAA   | Hospital Universitário Professor Alberto Antunes  |
| KDIGO   | Kidney Disease: Improving Global Outcomes         |
| MDRD    | Modification of Diet in Renal Disease             |
| ONU     | Organização das Nações Unidas                     |
| REDCAP  | Electronic Data Capture                           |
| TFG     | Taxa de filtração glomerular                      |

## SUMÁRIO

|            |                                                                                                                                                                   |           |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>   | <b>INTRODUÇÃO .....</b>                                                                                                                                           | <b>13</b> |
| <b>2</b>   | <b>METODOLOGIA.....</b>                                                                                                                                           | <b>16</b> |
| <b>2.1</b> | <b>Desenho de estudo e cálculo amostral.....</b>                                                                                                                  | <b>16</b> |
| <b>2.2</b> | <b>CrITÉrios de incluso.....</b>                                                                                                                                 | <b>16</b> |
| <b>2.3</b> | <b>CrITÉrios de excluso.....</b>                                                                                                                                 | <b>16</b> |
| <b>2.4</b> | <b>Procedimentos.....</b>                                                                                                                                         | <b>16</b> |
| <b>2.5</b> | <b>Variáveis estudadas.....</b>                                                                                                                                   | <b>17</b> |
| <b>2.6</b> | <b>Aspectos ticos.....</b>                                                                                                                                       | <b>18</b> |
| <b>2.7</b> | <b>Análise estatística.....</b>                                                                                                                                   | <b>18</b> |
| <b>3</b>   | <b>RESULTADOS.....</b>                                                                                                                                            | <b>20</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Avaliao das correlaes entre as diferentes equaes usadas para<br/>cálculo da TFG estimada com a equao BIS 1 em idosos.....</b>                              | <b>21</b> |
| <b>3.2</b> | <b>Avaliao da performance das diferentes equaes usadas para<br/>cálculo da TFG estimada em detectar TFG &lt; 60 mL/min pela equao<br/>BIS 1 em idosos.....</b> | <b>22</b> |
| <b>3.3</b> | <b>Avaliao da concordância das diferentes equaes usadas para<br/>cálculo da TFG estimada com a equao BIS 1 em idosos.....</b>                                  | <b>23</b> |
| <b>3.4</b> | <b>Avaliao multivariada usando a TFGe pela BIS 1 em idosos como<br/>variável dependente.....</b>                                                                 | <b>24</b> |
| <b>4</b>   | <b>DISCUSSÃO.....</b>                                                                                                                                             | <b>26</b> |
| <b>5</b>   | <b>CONSIDERAES FINAIS.....</b>                                                                                                                                   | <b>29</b> |
| <b>6</b>   | <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                                                                                                                           | <b>30</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento humano é um fenômeno universal e extremamente complexo, com mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, mas que se caracteriza basicamente por alterações na função celular levando em última instância a um declínio funcional dependente do tempo. (CAI, 2022). O sistema renal também é afetado por este processo, apresentando alterações anatômicas, histológicas e hemodinâmicas que levam, em última instância, a uma redução considerada até certo ponto, “fisiológica” da taxa de filtração glomerular (TFG) (GLASSOCK; DENIC; RULE, 2017).

A função renal declina de maneira progressiva com o envelhecimento, tendo seu fluxo plasmático reduzido de 600ml/min aos 30 anos de idade, para 300ml/min quando o indivíduo atinge em torno dos 80 anos. (PEREIRA, 2017).

Com a maior expectativa de vida e queda nas taxas de natalidade mundiais, a população idosa vem aumentando rapidamente. Segundo o relatório da “World Population Prospects” 2022 da Organização das Nações Unidas (ONU), a proporção de pessoas com 65 anos ou mais aumentará de 10% em 2022 para 16% em 2050, sendo que este número deve ser mais que o dobro do número de crianças menores de 5 anos (ONU, 2023).

Para esta população, as doenças crônicas e degenerativas seguem sendo um problema de saúde mundial, dentre elas, a Doença Renal Crônica (DRC) se destaca como de grande morbimortalidade nesta parcela da população. A DRC pode ser definida a partir da caracterização de uma lesão renal progressiva e irreversível, alterando em última instância a função deste órgão, seja a nível glomerular, tubular ou endócrino (CAI, 2022).

Em sua fase final, os rins não são mais capazes de manter a homeostase do indivíduo levando a um maior risco de óbito, sendo que nos idosos a DRC é altamente associada a outras doenças crônicas tais como diabetes, hipertensão arterial, doença cardíaca e acidente vascular cerebral, sendo em conjunto as principais causas de morte e incapacidade em pessoas mais idosas (ROMÃO, 2023; TONELLI, 2014).

Quando analisamos apenas a população idosa, o risco de desenvolver DRC chega a ser de 3 a 13 vezes maior que os jovens (MINUTOLO; BORELLI; DE NICOLLA, 2015). Além da idade, os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DRC são a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus tipo 2, condições de alta prevalência na população

acima de 65 anos, o que invariavelmente acarreta em um sinergismo para esta condição. (ALFANO *et al.*, 2022).

Esforços têm sido feitos para a detecção precoce da DRC e alterações renais predisponentes, visando melhor manejo da condição e prevenção de suas complicações. Atualmente, a taxa de filtração glomerular (TFG) ainda é a maneira mais recomendada de se mensurar ou estimar a função renal (YE, 2014).

Não só para definição e seguimento de idosos com DRC, a avaliação correta da função renal é essencial para correção de doses de medicamentos, bem como auxiliar na tomada de decisões sobre necessidade de procedimentos invasivos, indicação de terapia de substituição renal e uso de contrastes endovenosos (SCHAEFFNER, 2021; FERNANDES, 2021).

O método de mensuração da TFG atualmente considerado padrão ouro é baseado na depuração de substâncias exógenas específicas. Porém, quando se avalia a aplicabilidade clínica, aliada aos custos efetivos, tempo despendido e necessidade de mensuração frequente desta taxa para acompanhamento dos doentes, torna-se inviável a utilização de tais métodos na prática clínica. A creatinina e/ou a cistatina C são substâncias de produção endógena, e que, apesar de alguns fatores reconhecidos interferirem na depuração de ambas, atualmente ainda são as mais recomendadas para mensuração da função renal (YE, 2014).

Para estimar a TFG existem atualmente diversas fórmulas até então utilizadas para esta finalidade, porém a validação da maioria delas para a população idosa ainda é questionável, não havendo consenso sobre qual seria a mais adequada (YAO MA, 2023).

Além disso, muitas delas foram derivadas a partir de amostras bastante heterogêneas. Valendo-se ressaltar que o uso de diferentes equações, mesmo que validadas, para pessoas com a mesma idade e níveis de creatinina e/ou cistatina, pode levar a diferentes classificações de estágios de DRC, repercutindo diretamente nos cuidados e terapias despendidos para tais indivíduos (FARRINGTON, 2017).

Neste contexto, o Berlin Initiative Study avaliou a TFG de uma coorte composta por idosos a partir de 70 anos e comparou com as equações existentes até o momento, tendo como base uma medida padrão-ouro, chegando a derivação de duas novas fórmulas para avaliação da função renal nesta parcela da população. A fórmula de BIS 1 baseada na creatinina, e a fórmula de BIS 2 baseada na cistatina C (SCHAEFFNER, 2021).

Como resultado, ambas mostraram melhor precisão e excelente concordância com as demais fórmulas que visam mensurar a TFG, em especial na população com TFG > 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>, trazendo uma nova perspectiva de avaliação personalizada a esta parcela da população. Porém, uma das principais limitações do estudo se refere ao tipo de população utilizada na amostra, tendo um n = 570 participantes, predominantemente da raça branca, provenientes de um único centro na cidade Berlim (SCHAEFFNER, 2021).

O objetivo do presente estudo foi avaliar a concordância da equação BIS 1 com as demais que estimam a TFG em idosos atendidos em um hospital de referência no nordeste do Brasil, sendo que os objetivos secundários foram caracterizar a amostra do ponto de vista clínico, epidemiológico e laboratorial. Estimar as taxas de filtração glomerular através das fórmulas BIS-1, COCKROFT-GAULT (CG), Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) e Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Correlacionar as possíveis comorbidades encontradas na população com as diferenças na estimativa da taxa de filtração glomerular através das fórmulas BIS-1, CG, CKD-EPI e MDRD e comparar a equivalência da classificação de doença renal crônica pela taxa de filtração glomerular fornecida pela equação de BIS 1 com as identificadas nas fórmulas citadas.

## **2 METODOLOGIA**

### **2.1 Desenho de estudo e cálculo amostral**

Trata-se de um estudo transversal, realizado no período de agosto a novembro de 2022, com participantes que buscaram o laboratório de análises clínicas de um hospital localizado na cidade de Maceió - Alagoas (Hospital Universitário Professor Alberto Antunes - HUPAA) para realização de exames bioquímicos solicitados por seus médicos assistentes e que, após convidados, aceitaram colaborar voluntariamente.

No cálculo do tamanho da amostra seguiu-se a demonstração do autor do método Bland-Altman que afirma que em uma amostra de 100 participantes é possível estimar os valores (viés e limites) com um intervalo de confiança de 95% aproximado de  $\pm 0,34$  sd e, com 200, um intervalo de  $\pm 0,24$ sd.<sup>10</sup> Dessa forma, adotando-se um nível de significância de 0,05, foi oportuno adotar uma amostra de 100 participantes.

### **2.2 Critérios de inclusão**

- Participantes com idade igual a 70 anos ou mais, de ambos os sexos.
- Com ou sem doença renal crônica, clinicamente estáveis, que esteja em acompanhamento no HUPAA e realizando exame de creatinina sérica no momento da abordagem.
- O participante ter aceito e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido.

### **2.3 Critérios de exclusão**

- Participantes em terapia de substituição renal.
- Transplantados renais.
- Participantes com diagnóstico de lesão renal aguda no momento da avaliação. - Participante que a qualquer tempo retire o consentimento para participar da pesquisa ou que estejam com dados incompletos.

### **2.4 Procedimento**

Os participantes foram abordados durante a coleta de exames de sangue de rotina no laboratório do HUPAA, onde foi explanado sobre os objetivos da pesquisa e aplicado o termo



de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Uma vez informados e após assinado o TCLE os participantes da pesquisa foram recrutados para compor a amostra. No caso de participantes com quadro demencial por qualquer causa, que não estavam aptos a responder por suas questões legais e cíveis, um responsável foi determinado para consentir com a pesquisa e assinar o TCLE. Após consentido e assinado o termo os pesquisadores obtinham acesso ao número de prontuário do participante da pesquisa para coleta dos dados necessários a mesma (resultado da creatinina dosada naquele momento e dados sobre comorbidades preexistentes) e direcionaram os participantes a uma sala privativa onde foi aferido peso, altura e circunferência de panturrilha do mesmo, tendo então finalizado esta etapa da pesquisa. A coleta de dados foi realizada por meio da plataforma RedCap (Research Eletronic Data Capture).

## 2.5 Variáveis estudadas

- Epidemiológicas: Idade e gênero.
- Equações: Foram obtidos valores da TFG através das equações abaixo especificadas, calculadas por aplicativo padronizado (“eGFR calculator” da National Kidney Foundation para o cálculo com a fórmula CKD-EPI versão 2021 e “Nefrocalc 2.0” para as demais fórmulas).

BIS 1:  $TFG = 3736 \times \text{creatinine}^{-0.87} \times \text{age}^{-0.95} \times 0.82$  (se for mulher).

CKD-EPI versão 2021:  $eGFR = 142 * \min(\text{Scr} / K \text{ padronizados}, 1)^\alpha * \max(\text{Scr} / K \text{ padronizados}, 1) - 1,200 * 0,9938 \text{ Idade} * 1,012$  [se for mulher]

MDRD:  $TFG (\text{ml/min}/1.73\text{m}^2) = 186 \times \text{creatinina}^{-1.154} \times \text{idade}^{-0.203}$  sexo feminino= $TFG \times 0.742$ ; negros= $TFG \times 1.21$

Cockcroft-Gault:  $TFG = [(140-\text{idade}) \times \text{peso} / (72 \times \text{creatinina}) \times 0,85$  (se mulher)]

*Abreviações/ unidades: eGFR (taxa de filtração glomerular estimada) = mL/min/ 1,73 m<sup>2</sup>; Scr (creatinina sérica) = mg/dL; K = 0,7 (fêmeas) ou 0,9 (homens);  $\alpha$  = -0,241 (fêmeas) ou -0,302 (homens); min = indica o mínimo de Scr /K ou 1; max = indica o máximo de Scr /K ou 1*

- Antropométricas: Foram obtidos dados de peso e altura corporal através de balança mecânica com estadiômetro devidamente calibrada (Welmy<sup>®</sup> 110CH) para cálculo de índice de massa corpórea (IMC). A circunferência de panturrilha foi mensurada através de fita antropométrica flexível e inelástica (Sanny<sup>®</sup> TR4013). Tais medidas foram classificadas de acordo com os critérios classificatórios descritos na Norma Técnica da Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) disponível no DATASUS, 2004.<sup>11</sup>
- Comorbidades: Diagnóstico registrado em prontuário de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica ou doença coronariana crônica.
- Dados bioquímicos: Foi dosada a creatinina sérica por meio de teste bioquímico colorimétrico pela metodologia de Jaffé, mensurado em um laboratório único do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes - HUPAA/AL através de um analisador automatizado. Os valores de referência padronizados pelo laboratório são de 0,6 a 1,1 mg/dL em indivíduos do sexo feminino e 0,7 a 1,3 mg/dL para indivíduos do sexo masculino.

## **2.6 Aspectos éticos**

O projeto foi submetido a análise do comitê de ética do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes - HUPAA/AL via plataforma Brasil. Os participantes foram incluídos na pesquisa mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelo próprio participante ou por seu responsável legal, caso necessário.

## **2.7 Análise estatística**

As variáveis qualitativas foram expressas como contagem absoluta e porcentagens, sendo comparadas através do teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Todas as variáveis quantitativas foram avaliadas quanto à distribuição normal através de teste de normalidade Shapiro-Wilk, análise de histogramas, gráficos Q-Q e de medidas de dispersão. Dados normais foram então expressos como Média  $\pm$  Desvio Padrão (DP). Para comparação entre dois grupos independentes foram usados os testes t de Student e teste de soma de postos

de Wilcoxon. Para avaliar a correlação entre as equações e outras variáveis contínuas, foi usada a correlação de Pearson.

Foi feita a avaliação da performance em detectar TFGe <60mL/min pela equação BIS 1, por parte das outras equações (CKD-EPI, Cockcroft-Gault e MDRD) através de curvas ROC e calculada a área sob a curva ROC (AUC–ROC) com respectivos intervalos de confiança de 95%. Dentre os vários *cut-offs* da curva ROC de cada equação, foi usado o *índice de Youden* mais alto (*Índice de Youden* = *sensibilidade* + *especificidade* – 1), para escolha do *cut-off*, sendo representado os respectivos valores de sensibilidade e especificidade.

Além disso, foi feita uma análise de concordância entre as equações, usando o método de Bland-Altman, onde foram calculadas as diferenças e médias entre os valores da equação de BIS 1 vs Cockcroft-Gault; BIS 1 vs CKD-EPI; e BIS 1 vs MDRD. Por fim, foram feitos gráficos de Bland-Altman com indicação da média das diferenças e respectivo intervalo de confiança de 95%. Os dados foram analisados nos softwares SPSS para Macintosh, versão 23 (Armonk, NY: IBM Corp.), GraphPad Prism, versão 6.01 e R (R Core Team, 2022). Para todos os testes foi considerado  $p < 0,05$  como estatisticamente significativos.

### 3 RESULTADOS

No total, foram incluídos 98 participantes com idade média de  $75 \pm 5$  anos, onde 48 eram do sexo feminino, sendo que 4 eram afrodescendentes. Com relação a presença de comorbidades, foi observado que 52 apresentavam hipertensão arterial sistêmica, 16 eram portadores de diabetes mellitus, seguido de doença renal crônica (DRC) com 10 participantes, 03 com doença pulmonar obstrutiva crônica e 02 com doença arterial coronariana (Tabela 1).

Com relação à taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) por cada fórmula, foi observado um valor médio de  $58,11 \pm 15,22$  para a BIS 1;  $56,86 \pm 20,74$  para Cockcroft-Gault;  $69,06 \pm 20,77$  para CKD-EPI e  $71,25 \pm 23,41$  para MDRD (Tabela 1).

**Tabela 1 - Características clínicas e taxa de filtração glomerular estimada por diferentes equações em idosos.**

|                                       | <b>Grupo total<br/>(n=98)</b> |
|---------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Idade, anos</b>                    | $75 \pm 5$                    |
| <b>Sexo</b>                           |                               |
| Feminino                              | 48 (49)                       |
| Masculino                             | 50 (51)                       |
| <b>Afrodescendente</b>                |                               |
| Não                                   | 86 (87,8)                     |
| Sim                                   | 4 (4,1)                       |
| Sem registro                          | 8 (8,2)                       |
| <b>Hipertensão arterial sistêmica</b> |                               |
| Não                                   | 21 (21,4)                     |
| Sim                                   | 52 (53,1)                     |
| Sem registro                          | 25 (25,5)                     |
| <b>Diabetes</b>                       |                               |
| Não                                   | 57 (58,2)                     |
| Sim                                   | 16 (16,3)                     |
| Sem registro                          | 25 (25,5)                     |

**Doença pulmonar obstrutiva crônica**

|              |           |
|--------------|-----------|
| Não          | 67 (68,4) |
| Sim          | 3 (3,1)   |
| Sem registro | 28 (28,6) |

**Doença renal crônica**

|              |           |
|--------------|-----------|
| Não          | 63 (64,3) |
| Sim          | 10 (10,2) |
| Sem registro | 25 (25,5) |

**Doença arterial coronariana**

|              |           |
|--------------|-----------|
| Não          | 71 (72,4) |
| Sim          | 2 (2)     |
| Sem registro | 25 (25,5) |

**Circunferência Panturrilha (cm)**

33,70 ± 3,50

**IMC (Kg/m<sup>2</sup>)**

26,98 ± 4,81

**Creatinina (mg/dL)**

1,09 ± 0,46

**CKD-EPI (mL/min)**

69,06 ± 20,77

**Cockcroft-Gault (mL/min)**

56,86 ± 20,74

**MDRD (mL/min)**

71,25 ± 23,41

**BIS 1 (mL/min)**

58,11 ± 15,22

---

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Dados quantitativos expressos como média ± desvio padrão.

### 3.1 Avaliação das correlações entre as diferentes equações usadas para cálculo da TFG estimada com a equação BIS 1 em idosos

Nas análises de correlação foi observado que a equação BIS 1 apresentou correlação estatisticamente significativa com todas as outras fórmulas, sobretudo com a fórmula CKD-EPI ( $r=0,925$ ,  $p<0,001$ ), seguido da correlação com a MDRD ( $r=0,878$ ,  $p<0,001$ ) e por último pela Cockcroft-Gault ( $r=0,831$ ,  $p<0,001$ ). (Figura 1)

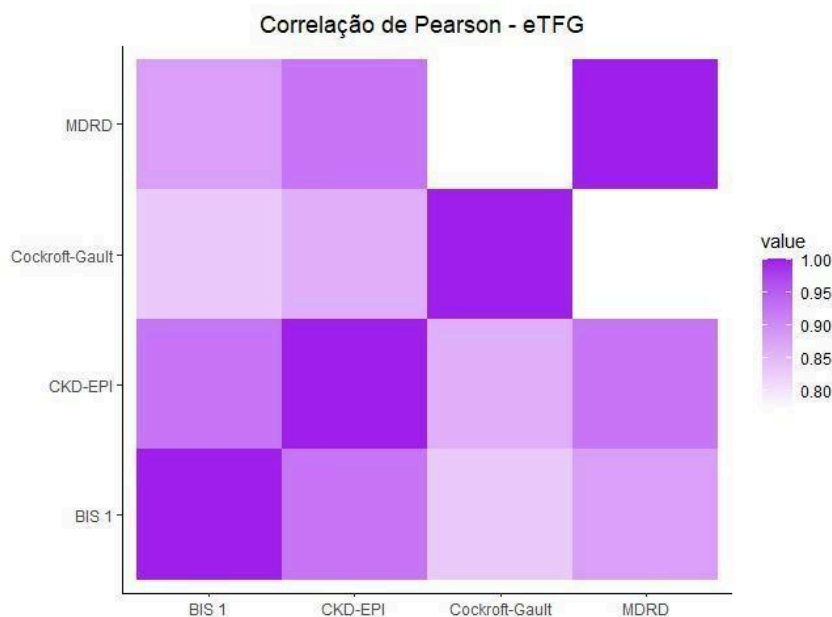


Figura 1 - Gráfico de calor representando as correlações observadas entre as equações para cálculo da taxa de filtração glomerular estimada.

### 3.2 Avaliação da performance das diferentes equações usadas para cálculo da TFG estimada em detectar TFG < 60 mL/min pela equação BIS 1 em idosos

Na análise da curva ROC usando como variável de estado a BIS 1 < 60 mL/min, foi observado que a CKD-EPI teve a maior AUC-ROC (0,932 (0,874; 0,99),  $p < 0,001$ ), com um cut-off de 73,9 apresentando uma sensibilidade de 90%, e especificidade de 92% (Figura 2). Já as demais equações apresentaram desempenho menor e muito similar entre elas, sendo o cut-off para a Cockcroft-Gault de 57,8 mL/min (AUC-ROC de 0,898 (0,827; 0,968),  $p < 0,001$ ), e para MDRD de 72 mL/min (AUC-ROC de 0,890 (0,818; 0,961),  $p < 0,001$ ).

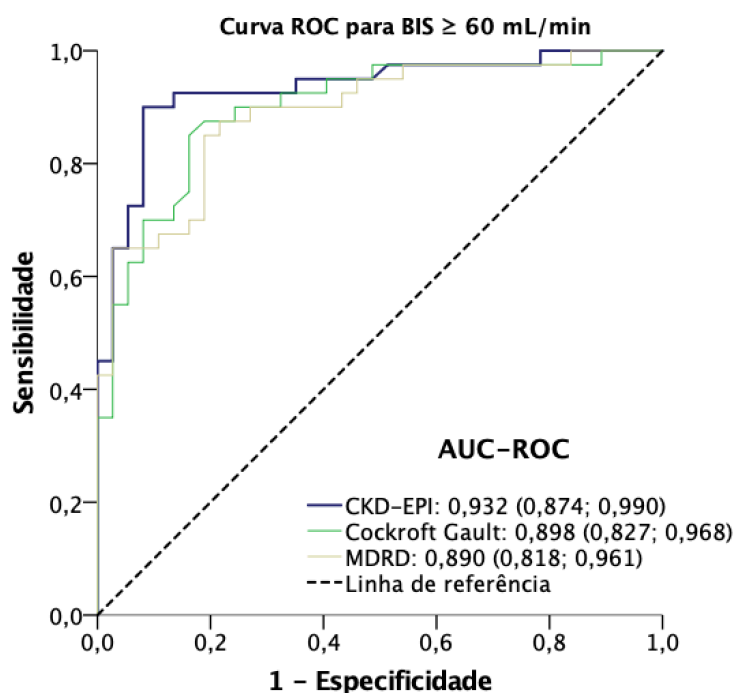


Figura 2 - Curva ROC representando a performance das diferentes equações para detectar valores de BIS  $1 \leq 60$  mL/min

### 3.3 Avaliação da concordância das diferentes equações usadas para cálculo da TFG estimada com a equação BIS 1 em idosos

Na análise de concordância usando Bland-Altman, foi observado que a menor média das diferenças observadas entre a BIS 1 foi para a equação de Cockcroft-Gault, porém os limites de concordância foram bastante amplos (-1,249 (IC 95%: -24,22; 21,72)), indicando que a TFG<sub>e</sub> pela Cockcroft-Gault tem menor acurácia em diversas faixas de valores de TFG<sub>e</sub> conforme o gráfico de Bland-Altman (Figura 3). Já a equação CKD-EPI foi a que apresentou menor intervalo de confiança para a média das diferenças (10,96 (-6,41; 28,32)), com limites de concordância menores, embora pareça ter menor acurácia em valores acima de 50 mL/min, com a média das diferenças chegando ao valor de 20 mL/min. A MDRD tem comportamento melhor que a Cockcroft-Gault, mas com acurácia menor que CKD-EPI conforme demonstrado no Bland-Altman, com valores de diferenças ainda maiores a partir de 50 mL/min (Figura 3).

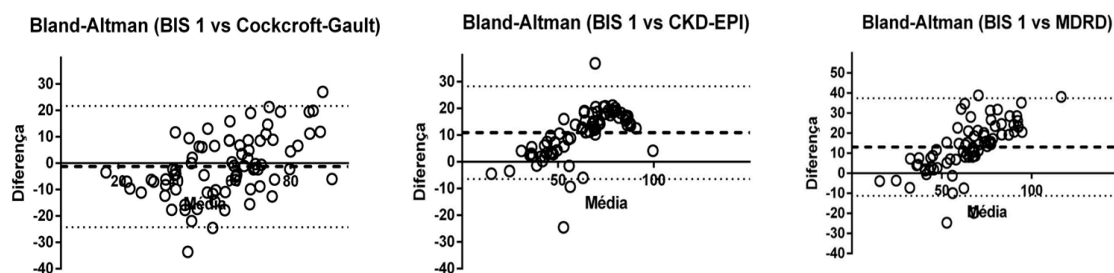


Figura 3. Gráfico de Bland-Altman apresentando a concordância entre a BIS 1 com a equação de Cockcroft-Gault, CKD-EPI e MDRD para estimar a Taxa de Filtração Glomerular em indivíduos idosos. (A) BIS 1/Cockcroft-Gault (B) BIS 1/CKD-EPI (C) BIS 1/MDRD. \*Tracejado em negrito representando a média das diferenças e pontilhado representando o intervalo de confiança de 95% dessa média.

### 3.4 Avaliação multivariada usando a TFG<sub>e</sub> pela BIS 1 em idosos como variável dependente

Também foi avaliada a relação independente de comorbidades e das diferentes equações usadas para calcular a TFG<sub>e</sub> com a TFG<sub>e</sub> pela BIS 1 em idosos. Considerando a BIS 1 como evento dependente contínuo, foi observado que após o ajuste multivariado, apenas a equação CKD-EPI permaneceu associado de maneira independente a BIS 1 <60 mL/min (Odds ratio= 0,570 (IC 95%: 0,400 – 0,740), p=0,005) sendo a fórmula de maior destaque quanto a sua associação com a BIS 1, onde mesmo após ajuste com sexo, comorbidades e com as demais equações, permaneceu associada de maneira independente. (Tabela 2)

**Tabela 2 - Regressão linear com desfecho BIS 1 contínuo.**

|                                             | BIS 1 (mL/min)          |       |                  |   |
|---------------------------------------------|-------------------------|-------|------------------|---|
|                                             | Modelo Inicial          |       | Modelo Final     |   |
|                                             | $\beta$ (IC 95%)        | p     | $\beta$ (IC 95%) | p |
| <b>Sexo</b>                                 |                         | 0,792 | -                | - |
| Masculino                                   | 0,380 (-2,500 – 3,200)  |       | -                |   |
| Feminino                                    | -                       |       | -                |   |
| <b>Hipertensão arterial sistêmica (HAS)</b> |                         |       |                  | - |
| Não                                         | -                       |       | -                |   |
| Sim                                         | -0,890 (-4,100 – 2,300) | 0,586 | -                |   |



**Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)**

-

Não

-

-

Sim

-0,290 (-3,900 – 3,300)

0,873

-

**Doença renal crônica (DRC)**

-

Não

-

-

Sim

-2,400 (-7,500 – 2,700)

0,354

-

**CKD-EPI**

0,430 (0,190 – 0,670)

&lt;0,001

0,570 (0,400 – 0,740)

**0,005**

**MDRD**

0,120 (-0,040 – 0,280)

0,150

0,100 (-0,050 – 0,250)

0,200

**Cockcroft-Gault**

-

-

-

-

Foi utilizado o método de regressão linear para a seleção das melhores variáveis para explicar o BIS. IC – Intervalo de Confiança.

## 4 DISCUSSÃO

A escolha da fórmula BIS1 para realização deste estudo se pauta nas crescentes evidências de sua superioridade na mensuração da TFG em idosos ao redor do mundo, como evidenciado em uma recente metanálise publicada por Yao Ma et al. (2023), que demonstrou que entre as equações baseadas em creatinina, a BIS1 e a Full Age Spectrum – creatinina (FAS Cr) tiveram melhor desempenho que o CKD-EPI Cr em idosos associados à atenção primária à saúde. Entretanto, estes são dados europeus e asiáticos majoritariamente, ainda não sendo possível validar tais achados para nossa população (Yao Ma, 2023).

A média de idade dos participantes do nosso estudo foi de  $75 \pm 5$  anos, sendo compatível com o estudo original de Schaeffner et al. (2012) para validação da fórmula BIS 1, que revelou uma média de 78,5 anos. Em relação às comorbidades apresentadas, chama a atenção a alta prevalência de indivíduos portadores de hipertensão arterial sistêmica em ambos os estudos (57,81% versus 76,1% no estudo original), sendo esta uma comorbidade extremamente prevalente em nosso meio, chegando a afetar cerca de 30% da população mundial, levando a um maior risco de desenvolvimento e agravamento da DRC em seus portadores (Schaeffner, 2012; Leite, 2024).

Quanto às características antropométricas dos participantes, também encontramos correlação semelhante ao estudo original, com uma média encontrada para o IMC da população estudada de  $26,98 \text{ Kg/m}^2$ , o que os classifica como idosos eutróficos (Sisvan, 2004), sendo que no estudo original 72,1% dos participantes também tinham  $\text{IMC} < 30 \text{ Kg/m}^2$  (Schaeffner, 2012).

No nosso estudo, também avaliamos a circunferência de panturrilha (CP), por se tratar de um marcador indireto de risco para sarcopenia, que poderia potencialmente influenciar nos níveis séricos de creatinina. Neste parâmetro, obtivemos uma média de CP de 33,7 cm, traduzindo-se em valores considerados dentro da normalidade tanto para homens quanto para mulheres, o que consideramos ser um dado positivo do estudo dada a sabida influência da massa muscular esquelética nos níveis séricos de creatinina (Mello, 2016).

Ao analisar as médias da taxa de filtração glomerular pelas diferentes equações estudadas, vimos que os maiores valores foram encontrados a partir da fórmula MDRD ( $71,25 \text{ mL/min} \pm 23,41$ ) e os menores valores para a mesma população a partir da equação de Cockcroft-Gault ( $56,86 \text{ mL/min} \pm 20,74$ ). A diferença entre as médias destas duas equações

se torna clinicamente significativa à medida que há uma mudança de estágio dentro da classificação de doença renal crônica, o que pode acarretar em condutas preventivas e terapêuticas diferentes adotadas a uma mesma população de idosos, a depender da equação utilizada para fins de cálculo da TFG, trazendo consequências muitas vezes irreversíveis.

Quando analisamos o grupo portador de Diabetes Mellitus, vemos uma prevalência baixa desta comorbidade (aproximadamente 1,63%) quando comparamos com as taxas de prevalência no Brasil, que em 2020 chegou a 27,46%. Ainda assim, vimos que esta variável também obteve um poder de efeito moderado a alto com um valor de  $d$  de Cohen 0.726 (0.150 – 1.303), com significância estatística ( $p=0,012$ ), demonstrando que, mesmo com um número provavelmente subestimado de diabéticos na amostra, seja pela falta de registro desta comorbidade em prontuário ou até mesmo pelo diagnóstico tardio da mesma na nossa população, esta continua sendo uma variável de grande influência sobre a taxa de filtração glomerular.

Quando analisados os níveis médios dos valores da taxa de filtração glomerular estimada por diferentes equações de acordo com a presença de doença renal crônica, pode-se notar que alguns pacientes estão alocados no grupo não portador de doença renal crônica, apesar de apresentarem redução na sua taxa de filtração glomerular. Isso se dá pelo fato de que os grupos citados foram classificados nos grupos DRC ou não DRC a partir do diagnóstico registrado em prontuário eletrônico, podendo ter havido falha de registro desta informação em alguns dos participantes. Apesar disso, conforme discutido previamente, pode-se perceber claramente níveis mais baixos de taxa de filtração glomerular no grupo em que havia o registro prévio do diagnóstico de DRC.

Quando avaliada apenas a correlação entre as fórmulas estudadas e a equação BIS 1, vimos uma boa correlação entre todas elas, mas especialmente com a fórmula de CKD-EPI ( $r = 0,925$ ), sendo a pior correlação de Pearson encontrada entre as fórmulas BIS 1 e Cockcroft-Gault.

Na avaliação de performance das diferentes equações para a detecção de uma TFG  $< 60\text{ml/min}$  pela equação BIS 1 em idosos, observamos que a equação CKD-EPI teve a maior AUC-ROC, apresentando alta sensibilidade e especificidade nesta análise. Optamos por utilizar o cut-off de  $60\text{ mL/min}$  por se tratar de indivíduos com classificação G3 de doença renal crônica, sendo este um valor que consideramos crítico tanto para o encaminhamento dos

indivíduos ao serviço especializado de nefrologia quanto para maior atenção dos profissionais de saúde em relação a possíveis efeitos adversos de medicamentos, bem como consequências a longo prazo relacionadas com a doença renal crônica. Já as demais equações apresentaram desempenho menor e muito similar entre elas.

Foi feita então regressão logística usando como variável dependente BIS  $1 < 60$  mL/min, sendo observado que, após o ajuste multivariado, apenas a equação CKD-EPI permaneceu associada de maneira independente a BIS  $1 < 60$  mL/min (Odds ratio = 1,114; IC 95%: 1,032 – 1,202;  $p=0,005$ ).

Um ponto que consideramos positivo do presente estudo se pauta no fato de que os idosos constituem uma população classicamente excluída dos grandes estudos clínicos, devido em parte ao seu alto índice de comorbidades e peculiaridades inerentes ao próprio envelhecimento. Estudos de validação para as principais equações que visam calcular a taxa de filtração glomerular não fogem a esta regra.

Em contrapartida, há um crescimento exponencial desta parcela da população, havendo uma necessidade urgente de direcionar o olhar científico a este grupo etário, buscando melhorar cada vez mais as ferramentas diagnósticas e terapêuticas necessárias ao melhor cuidado com a pessoa idosa. No presente estudo, a média de idade da população foi de 75 anos, o que corrobora e agrega à construção de evidência científica neste grupo populacional.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Apesar de não ser possível apontar superioridade entre as equações, a fórmula CKD-EPI já é amplamente utilizada e recomendada em nosso meio e mostrou ter boa correlação e concordância com a fórmula BIS 1, tendo sido esta desenvolvida e validada para a população idosa acima de 70 anos de idade, se tornando uma possibilidade de uso até que novas evidências em relação ao melhor método de cálculo para a TFG em idosos venham à luz.

Novos estudos de validação são necessários para se avaliar com precisão a validade e superioridade da fórmula BIS 1 na nossa população.

## REFERÊNCIAS

1. CAI, Y.; WEI, S.; LI, J.; JING, Y.; LIANG, C.; ZHANG, L.; et al. The landscape of aging. **Sci. China Life Sci.**, v. 65, p. 2354–2454, 2022. doi: 10.1007/s11427-022-2161-3.
2. GLASSOCK, Richard J.; DENIC, Aleksandar; RULE Andrew D. When kidneys get old: an essay on nephro-geriatrics. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 39, n. 1, p. 59-64, jan-mar. 2017. DOI: 10.5935/0101-2800.20170010
3. UNITED NATIONS DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, Population Division. **World Population Prospects 2022: Summary of Results**. UN DESA/POP/2022/TR/NO. 3. Disponível em: [https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022\\_summary\\_of\\_results.pdf](https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf). Acesso em: 3 out. 2023.
4. ROMÃO JUNIOR, J. E. Doença Renal Crônica: definição, epidemiologia e classificação. **J. Bras. Nefrol.**, v. 26, n. 3, p. 1-3, 2004. Disponível em: <https://www.bjnephrology.org/article/doenca-renal-cronica-definicao-epidemiologia-e-classificacao/>. Acesso em: 3 out. 2023.
5. TONELLI, M.; RIELLA, M. Chronic kidney disease and the aging population. **Braz. J. Nephrol.**, v. 36, n. 1, p. 1–5, 2014. doi: 10.5935/0101-2800.20140001.
6. YE, X.; WEI, L.; PEI, X.; ZHU, B.; WU, J.; ZHAO, W. Application of creatinine- and/or cystatin C-based glomerular filtration rate estimation equations in elderly Chinese. **Clin. Interv. Aging**, v. 11, p. 1539-49, 2014. doi: 10.2147/CIA.S68801.
7. SCHAEFFNER, E.; EBERT, N.; DELANAYE, P.; FREI, U.; GAEDEKE, J.; JACOB, O.; et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. **Ann. Intern. Med.**, v. 157, n. 7, p. 471-81, 2012. doi: 10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00003. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/journal/aim>. Acesso em: 6 set. 2021.
8. FERNANDES, N. M.; FERNANDES, N.; MAGACHO, E. J. C.; BASTOS, M. G. Nomograma para a estimativa da taxa de filtração glomerular em indivíduos idosos. **J. Bras. Nefrol.**, v. 37, n. 3, p. 379-81, 2015. doi: 10.5935/0101-2800.20150058. Disponível em: <https://www.bjnephrology.org/>. Acesso em: 6 set. 2021.
9. YAO, M.; SHEN, X.; YONG, Z.; WEI, L.; ZHAO, W. Comparison of glomerular filtration rate estimating equations in older adults: A systematic review and meta-analysis. **Arch. Gerontol. Geriatr.**, v. 114, p. 105107, 2023. doi: 10.1016/j.archger.2023.105107.
10. FARRINGTON, K.; COVIC, A.; NISTOR, I.; AUCELLA, F.; CLYNE, N.; DE VOS, L.; et al. Clinical practice guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>): a summary document from the European Renal Best Practice Group. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 32, n. 1, p. 9-16, 2017. doi: 10.1093/ndt/gfw411.

11. HIRAKATA, V. N.; CAMEY, S. A. Análise de concordância entre métodos de Bland-Altman. **Clin. Biomed. Res.**, v. 29, n. 3, p. 261-8, 2009. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/11727/7021>. Acesso em: 3 out. 2023.
12. MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). **Norma Técnica da Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN, 2004**. Referência: Atalah et al., 1997. Disponível em: [http://tabnet.datasus.gov.br/cgiwin/SISVAN/CNV/notas\\_sisvan.html](http://tabnet.datasus.gov.br/cgiwin/SISVAN/CNV/notas_sisvan.html). Acesso em: 3 out. 2023.
13. LEITE, L. P.; ASSUMPÇÃO, D.; BACURAU, A. G. M.; SILVA, D. S. M.; YASSUDA, M. S.; BORIM, F. S. A. Hipertensão na doença renal crônica em tratamento conservador. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 27, p. 115-21, 2020. doi: 10.47870/1519-7522/20202704115-21. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/revista/27-4/hipertensao-na-doenca-renal-cronica-revista-hipertensao-27-n4.pdf>. Acesso em: 6 fev. 2024.
14. MELLO, F. S.; WAISBERG, J.; SILVA, M. L. N. Calf circumference is associated with the worst clinical outcome in elderly patients. **Geriatr. Gerontol. Aging**, v. 10, p. 80-5, 2016.
15. FRANCISCO, P. M. S. B.; ASSUMPÇÃO, D.; BACURAU, A. G. M.; SILVA, D. S. M.; YASSUDA, M. S.; BORIM, F. S. A. Diabetes mellitus em idosos: prevalência e incidência. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, v. 25, n. 5, 2022. doi: 10.1590/1981-22562022025.210203.pt.