

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

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

Dissertação de Mestrado

Luíza Carolina Fagundes Silva

Porto Alegre, outubro de 2019

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

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

Dissertação de Mestrado

Luíza Carolina Fagundes Silva

Orientadoras: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sandra Pinho Silveiro

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Letícia de Almeida Brondani

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

Porto Alegre, outubro de 2019

## **Dedicatória**

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

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

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

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

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

Somos um grande time!

## **Agradecimentos**

A Deus, pela presença constante em todos os momentos;

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

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

Aos antigos e novos amigos, pelo companheirismo e torcida;

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

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

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

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

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

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



## Sumário

RESUMO DA DISSERTAÇÃO .....	8
ABSTRACT OF MASTER .....	10
ARTIGO DE REVISÃO.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
RESUMO .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
INTRODUÇÃO .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
DEFINIÇÃO DA DOENÇA RENAL DO DIABETES	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
BIOMARCADORES DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR (TFG)	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
EQUAÇÕES DE ESTIMATIVA DA TFG .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
FATORES QUE INFLUENCIAM A ESTIMATIVA DA TFG NO DM	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
COMENTÁRIOS FINAIS .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
ARTIGO ORIGINAL .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
RESUMO .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
ABSTRACT .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
INTRODUÇÃO .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
PARTICIPANTES E MÉTODOS .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
RESULTADOS.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
DISCUSSÃO .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
MATERIAL SUPLEMENTAR .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>

## RESUMO DA DISSERTAÇÃO

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



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

## ABSTRACT OF MASTER

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

underestimation of the FAS equations was always more pronounced in individuals with DM. Adjustments are still needed for these new equations for detection and classification of kidney disease in general population and especially in DM setting.

