

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA NO
TRANSPLANTE RENAL CALCULADA A PARTIR DE PARÂMETROS DO DOADOR:
UM ESTUDO TRANSVERSAL**

GUILHERME LEMOS EDER

Porto Alegre

2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA NO
TRANSPLANTE RENAL CALCULADA A PARTIR DE PARÂMETROS DO DOADOR:
UM ESTUDO TRANSVERSAL**

GUILHERME LEMOS EDER

Orientador: Prof. Dr. Roberto Ceratti Manfro

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências
Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Médicas.

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Lemos Eder, Guilherme
AVALIAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA
NO TRANSPLANTE RENAL CALCULADA A PARTIR DE PARÂMETROS
DO DOADOR: UM ESTUDO TRANSVERSAL / Guilherme Lemos
Eder. -- 2024.
64 f.
Orientador: Roberto Ceratti Manfro.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2024.

1. Transplante Renal. 2. Taxa de Filtração
Glomerular. 3. Cistatina C. I. Ceratti Manfro,
Roberto, orient. II. Título.

Agradecimentos

Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo financiamento da pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, pela oportunidade.

Ao Professor Roberto Ceratti Manfro pela orientação deste trabalho.

A Professora, Ana Paula Alegretti. supervisora da inovação, ensino e pesquisa do Serviço de Diagnóstico Laboratorial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Aos membros da unidade de transplante renal do HCPA pelo trabalho e parceria.

RESUMO

Base teórica. As equações que estimam a taxa de filtração glomerular (TFG) utilizam a creatinina sérica, idade e sexo. Em pacientes transplantados rotineiramente utilizam-se os parâmetros do receptor para as equações, entretanto, o rim transplantado pode ter raça, sexo e idade distintos do receptor e muitas vezes há disparidades significativas nessas variáveis entre doador e receptor.

Objetivo. Avaliar existência de diferença clinicamente significativa na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) utilizando-se parâmetros do receptor ou doador, em uma amostra de pacientes transplantados renais.

Pacientes e Métodos. Estudo transversal incluindo 429 receptores de transplante renal, com função estável, que receberam transplante renal entre 2010 e 2023. No parâmetro idade, os pacientes foram categorizados de acordo com a diferença de idade entre o doador e o receptor em 3 grupos: (a) doadores com diferença de idade de até 5 anos em relação ao receptor; (b) doadores com diferença de idade entre 5 e 10 anos em relação ao receptor e (c) doadores com diferença de idade superior a 10 anos em relação ao receptor. Os receptores tiveram sua TFGe calculada usando três equações validadas (CKD-EPI Cr 2021, CKD-EPI 2021 creatinina-cistatina C sem raça e RF-KTS). A imputação da idade foi feita com a idade do receptor e com a idade do doador no momento da doação mais o tempo decorrido após o transplante. As estimativas também foram feitas usando o gênero do doador e do receptor. A significância estatística foi estabelecida em $P < 0,05$.

Resultados. Utilizando a equação CKD-EPI Cr 2021 com parâmetros de receptor, a TFGe média foi de $59,8 \pm 22,8$ mL/min/1,73m²; com adição de cistatina, $60,1 \pm 23,4$ mL/min/1,73m². Usando dados de doadores, a TFGe média foi de $61,3 \pm 28,6$ mL/min/1,73m² ($p = 0,019$), com adição de cistatina, $60,9 \pm 26,4$ mL/min/1,73m² ($p = 0,173$). Nas análises de subgrupos estratificadas por diferença de idade, constatou-se que os doadores ≥ 5 anos mais velhos que os receptores apresentaram diferenças significativas na TFGe. Nas análises incluindo o sexo, nas equações ajustadas à idade do doador, a comparação da média da TFGe do grupo de receptores do sexo masculino e do grupo de doadores do sexo feminino com o grupo de receptores do sexo feminino e do grupo de doadores do sexo masculino revelou diferenças significativas nas três equações avaliadas.

Conclusão. A utilização de parâmetros derivados do doador nas equações avaliadas revela estimativas significativamente diferentes de TFG em pacientes transplantados renais.

Palavras-chave. transplante renal, taxa de filtração glomerular, cistatina C.

ABSTRACT

Background. The equations that estimate GFR use serum creatinine, age and sex. In transplant patients, the recipient's parameters are routinely used in the equations, however, the transplanted kidney may have a different race, sex and age than the recipient and there are often significant disparities in these variables between donor and recipient.

Objective. To evaluate significant, differences between eGFR with recipient versus donor parameters in kidney transplant recipients.

Design, setting, participants and measurements. Cross-sectional study including 429 kidney transplant recipients, with stable function, who received a kidney transplant between 2010 and 2023. In the age parameter, patients were categorized according to the age difference between the donor and recipient into 3 groups: (a) donors with an age difference of up to 5 years in relation to the recipient; (b) donors with an age difference of between 5 and 10 years in relation to the recipient and (c) donors with an age difference of more than 10 years in relation to the recipient. The recipients had their eGFR calculated using three validated equations (CKD-EPI Cr 2021, CKD-EPI 2021 creatinine-cystatin C without race and RF-KTS). Age imputation was done with the recipient age and with the donor's age at donation plus the time elapse after the transplant. Estimates were also made using the gender of the donor and recipient. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results. Using the CKD-EPI Cr 2021 equation with receptor parameters, the mean eGFR was 59.8 ± 22.8 mL/min/1.73m²; with addition of cystatin, 60.1 ± 23.4 mL/min/1.73m². Using donor data, the mean eGFR was 61.3 ± 28.6 mL/min/1.73m² ($p = 0.019$), with the addition of cystatin, 60.9 ± 26.4 mL/min/1.73m² ($p = 0.173$). In subgroup analyzes stratified by age difference, it was found that donors ≥ 5 years older than the recipients showed significant differences in eGFR. In the analyzes including sex, in the equations adjusted to the donor age comparison of the mean eGFR of male recipients and female donors group with the female recipients and male donors group, revealed significant differences in the three equations evaluated.

Conclusion. With the equations utilized in the present study, the use of donor-derived parameters resulted in significantly different GFR estimations in KTR.

Keywords: kidney transplantation, glomerular filtration rate, cystatin C.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estratégia para localizar e selecionar as informações.

Figura 2 – Marco conceitual da estimativa de TFG_e. Equações usadas para o cálculo da TFG_e no estudo.

Figura 1. Artigo – Correlação entre as equações para cálculo de TFG_e.

Figura 2. Artigo – Bland Altman. CKD-EPI Cr 2021 (idade do doador somada ao tempo de transplante; sexo do doador) em CKD-EPI Cr 2021 (dados do receptor).

Figura 3. Artigo – CKD-EPI Cr-Cys (dados do doador) em relação a CKD-EPI Cr-Cys (dados do receptor).

Figura 4. Artigo – RF-KTS (dados do doador) em relação a RF-KTS (dados do receptor).

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Artigo – Dados demográficos da população do estudo.

Tabela 2. Artigo – Estimativas dos coeficientes de correlação de Pearson entre as fórmulas.

Tabela 3. Artigo – Comparações das TFGe por extratos de diferença de idade (doador mais velho que receptor).

Tabela 4. Artigo – Comparações das TFGe por extratos de diferença de idade (doador mais jovem que o receptor).

Tabela 5. Artigo – O impacto do sexo nas comparações da TFGe

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CG: Equação de Cockcroft-Gault

CKD-EPI: Equação “Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration”

ClCr: Clearance de creatinina (de 24 horas)

DM: Diabetes mellitus

DRC: Doença renal crônica

KDIGO: “Kidney Disease Improving Global Outcomes”

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

PCR: “Protein-creatinine ratio”

RF-KRS: “Race-free kidney recipient specific GFR equation”

RTR: receptores de transplante renal

KTR: “Kidney transplant recipient”

KTS: “Kidney transplant specific”

TFG: Taxa de filtração glomerular

TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada

TFGm : Taxa de filtração mensurada

TRS: Terapia renal substitutiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1. Estratégia para localizar e selecionar as informações.....	13
3. MARCO CONCEITUAL.....	20
4. JUSTIFICATIVA.....	21
5. OBJETIVOS.....	22
5.1. Primário.....	22
5.2. Secundários.....	22
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
7. ARTIGO.....	28
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
9. ANEXOS E APÊNDICES.....	54

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma condição de elevada prevalência e incidência no Brasil e em nível global (1). No seu estágio terminal a DRC é em geral tratada por terapias renais substitutivas (TRS) como a hemodiálise e diálise peritoneal ou pelo transplante renal. Nas últimas décadas o transplante renal tornou-se a melhor alternativa para uma parte substancial dos pacientes com DRC terminal. Os pacientes transplantados, por definição, continuam sendo doentes renais crônicos (2). Objetivamente, em um estudo prévio na população de transplantados renais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, encontramos, em uma coorte de 213 pacientes, uma TFG (taxa de filtração glomerular) média de $51,3 \pm 22,5$ mL/min/1,73 m² SC, pela equação CKD-EPI 2009, classificando-se assim, em média no estágio 3B da DRC (3). Durante os últimos anos, através de estudos epidemiológicos, revisões sistemáticas e metanálises, aprendeu-se significativamente sobre a frequência e sobre os fatores de risco para a perda dos enxertos renais, da mesma forma evoluíram as equações para a estimativa da taxa de filtração glomerular (TFGe) (4-7).

A avaliação prognóstica dos pacientes transplantados é fundamental para o planejamento dos sistemas de saúde e dos próprios programas de transplantação. Os fatores que influenciam no prognóstico da DRC incluem os da população em geral e aqueles peculiares ao transplante renal. Ferramentas fundamentais para a avaliação diagnóstica, prognóstica são a avaliação da função renal e da proteinúria do aloenxerto. Tais avaliações são utilizadas para o estadiamento e prognóstico da doença renal crônica, necessitando de maior refinamento na população de transplantados renais (1,4).

O estudo proposto foi desenvolvido na população de pacientes transplantados renais em acompanhamento no ambulatório da Unidade de Transplante Renal do HCPA. Foram obtidos no prontuário eletrônico hospitalar e no banco de dados dessa unidade os dados demográficos dos receptores e dos doadores de transplantes renais. As avaliações e estimativas da TFG foram colhidas prospectivamente, de acordo com critérios de inclusão e exclusão. A TFGe (taxa de filtração glomerular estimada) foi calculada usando-se: (a) os parâmetros do receptor, como é tradicionalmente feito; (b) os parâmetros do doador; (c) nas duas situações acima, com e sem o uso da cistatina C, na equação utilizada para o cálculo da TFGe.

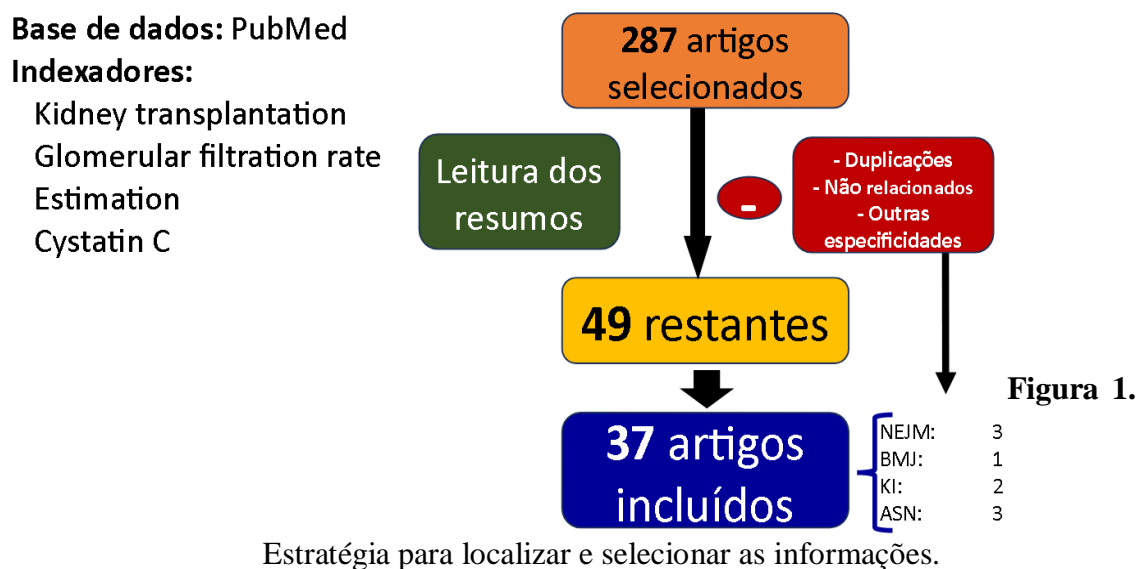
A hipótese do presente estudo é que a estimativa da TFG com a utilização de parâmetros derivados do doador (com a correção da idade pelo tempo pós-transplante) produz resultados diferentes dos obtidos pela estratégia habitualmente utilizada com o cálculo a partir dos parâmetros do receptor.

Palavras-chave. transplante renal, taxa de filtração glomerular, cistatina C.

2. REVISÃO DA LITERATURA

a. Busca da informação

Esta revisão da literatura foi focada na avaliação da função renal em pacientes transplantados renais. A estratégia de busca envolveu a plataforma de busca PubMed. Para a pesquisa sobre os métodos de avaliação da taxa de filtração glomerular em transplantados utilizamos as palavras-chave “kidney transplantation AND glomerular filtration rate, cystatin C”. Foram também consultadas as referências dos artigos obtidos a partir deste mecanismo de busca.



b. Doador de critério expandido e *kidney donor profile index*

Devido a desproporção existente entre o número de doadores de órgãos e o número de pacientes em lista de espera e do envelhecimento populacional a utilização de órgãos de doadores de critérios expandidos atualmente é muito frequente (8, 9). Embora esses órgãos estejam associados à menor sobrevida do enxerto, em relação a doadores padrão, o uso de rins de doadores de critérios expandidos ou com KPDI (*kidney donor profile index*) elevado é aceitável, pois propicia aumento de sobrevida em relação a TRS. Doadores de critério expandido e doadores com KDPI elevado em geral apresentam idades superiores aos doadores-padrão.

c. Cistatina C e equações não ajustadas para raça e etnia

A creatinina, medida no sangue periférico, é o resultado da produção do músculo esquelético e da eliminação renal. Ela é um biomarcador imperfeito, pois é afetado pela dieta, massa muscular, medicamentos e alterações agudas da função renal (6, 10). A cistatina C foi sugerida como uma potencial alternativa, pois tem menos fatores interferentes não associados a TFG. Estudos recentes sugerem que a TFG pode ser estimada de forma mais eficaz usando a cistatina C como um adicional ou substituto à creatinina sérica (6). Raynaud et al, em 2023, compararam e validaram, avaliando em 17 coortes multicêntricas, perfazendo um total de 15.489 adultos, a performance de uma nova equação específica para receptores de transplante renal, sem utilização da informação sobre a raça, para estimar TFG com outras 3 equações atualmente utilizadas. Concluíram que a nova equação tem maior acurácia em relação a equação CKD-EPI 2021 que foi desenvolvida para avaliação da TFGe de rins nativos (7).

Fu et al, em um estudo transversal, avaliaram a TFG e calcularam clearance de Iohexol plasmático em 6174 pacientes adultos com 9579 medições simultâneas de creatinina e cistatina C. Demonstraram a discordância elevada entre a TFGe usando somente creatinina ou somente cistatina. Nesse estudo, a equação CKD-EPI 2021 para estimativa da TFG com creatinina-cistatina foi a mais acurada (11).

A equação CKD-EPI 2012 com o uso de cistatina é tão precisa quanto a equação da creatinina CKD-EPI 2009, não requer especificação de raça e pode ser mais precisa em pacientes com massa muscular diminuída. A equação CKD-EPI 2012 com creatinina-cistatina é mais precisa do que as equações de creatinina CKD-EPI 2009 e CKD-EPI 2012 cistatina C e é útil como um teste confirmatório para eTFG reduzidas conforme determinado por eTFG baseado em creatinina sérica (12, 13). Um estudo coorte transversal com 1.139 pacientes transplantados renais há mais de 1 ano concluiu que TFGe com creatinina e creatinina-cistatina C são mais acurados em relação à TFGe cistatina C e refletem mais consistentemente as mesmas associações de fatores de risco (cardiovasculares, proteinúria, diálise pré-transplante) observadas com TFG mensurada (14).

Sexo é outra variável utilizada nas equações que estimam a TFG. Em um estudo multicêntrico, mediu-se a TFG em 294 pacientes, sendo 48% mulheres. A média da TFG ajustada para a área de superfície corporal foi menor nas mulheres do que nos homens, com uma

diferença média de 9,34 mL / min / 1,73 m². Esta diferença se manteve e foi significativa, mesmo depois de levar em conta os dados demográficos, as características clínicas e as medidas de superfície corporal. A diferença entre homens e mulheres, foi substancialmente maior quando a TFG não foi ajustada para a área de superfície corporal (15, 16). Em outro estudo, a TFGe em mulheres com idades entre 75-85 anos variou de 30 a 89 ml / min / 1,73 m², observando-se um declínio de 16,6 ml / min / 1,73 m² por década; que se acentuou com o passar da idade de forma não linear. Mulheres com estágio CKD 3B a 5 apresentaram risco relativo de óbito três vezes maior e a TFGe menor que 45 mL / min / 1,73 m² estava mais associada à mortalidade, confirmando a capacidade prognóstica da classificação KDIGO 3A e 3B, como clinicamente relevante em idosos (17).

A raça também produz impacto sobre a TFGe pela equação CKD-EPI. Por essa estimativa, afrodescendentes norte-americanos apresentam maior prevalência de DRC e taxa média de TFG 16% maior em comparação com os não afrodescendentes da mesma idade, sexo e creatinina sérica (18-21).

As razões para esta diferença são parcialmente compreendidas, e o uso da raça na estimativa da TFG tem limitações tais como avaliação incorreta quando inferida a partir de atributos físicos ou outros; existem variações e, às vezes, inconsistências na forma como a raça é atribuída em ambientes clínicos e em todo o mundo; outras raças, além da negra, não são especificadas (18). Em um estudo de coorte retrospectiva com 1.119.816 participantes foram encontradas taxas mais extremas de declínio de TFGe em negros e a lesão renal classificada nos estágios 3 e 4 foi mais prevalente nesta raça, hispânicos e asiáticos em comparação aos brancos. A mortalidade com lesão renal projetada (determinada usando regressões logísticas com ajuste para idade, idade ao quadrado, sexo e TFGe de entrada como variável categórica - incrementos de 15 mL/min/1,73 m² por ano, de 15 a ≥ 90) foi maior em brancos. Para aqueles com lesão renal projetada, a taxa de risco de óbito versus caucasianos durante os estágios 3 e 4 da DRC foi de 0,82 em negros, 0,67 em hispânicos e 0,58 em asiáticos (19). As diferenças no declínio da TFGe e mortalidade contribuíram para as disparidades raciais na medida da incidência da DRC terminal (19). Um estudo de coorte concluiu que as novas equações que omitem a raça e utilizam creatinina e cistatina C, são mais precisas, para indivíduos afrodescendentes ou não, do que aquelas que utilizam somente uma dessas variáveis (22).

As equações que estimam a TFG foram em geral desenvolvidas a partir de dados populacionais e não incluíram pacientes transplantados renais ou de outros órgãos. Atualmente, nos pacientes transplantados renais, utilizam-se os parâmetros do receptor (idade, sexo com ou sem raça) para a cálculo da TFGe. Entretanto, o rim transplantado tem a raça, sexo e idade do doador, essa última acrescida do tempo de transplante. Muitas vezes há disparidades nessas variáveis, entre doador e receptor, que podem ser significativas, por exemplo na idade do rim, como nos casos de transplantes intervivos entre pais e filhos. A diferença de sexo entre de receptor e doador pode impactar também na TFGe, dado que, conforme demonstrado anteriormente, as mulheres possuem menor TFG média que os homens (23). Estudos epidemiológicos sugerem que a TFG diminui a partir aproximadamente aos 35 anos de idade. Sendo que o declínio é mais rápido nas mulheres (23). Uma parte significativa da população saudável com mais de 60 anos de idade tem TFG menor que $60 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$, o que pode ter implicações para a definição de doença renal crônica. As diferenças na TFG decorrentes de idade e gênero podem ter implicações para determinar os limiares de TFG aceitáveis para doação de rim em vida (23).

No transplante renal, os parâmetros para estimativa da TFG utilizados são os do receptor, o que pode introduzir erros sistemáticos que podem levar a estimativas incorretas da TFG em transplantados renais. Adicionalmente a avaliação da proteinúria também não leva em consideração a idade do rim em suas estimativas apesar da albuminúria estar associada à senescência renal (17, 24).

Inker e colaboradores desenvolveram novas equações para estimativa da TFG sem a imputação da raça e compararam as equações vigentes, em uma base de dados com 35 estudos e 17.656 participantes. Os autores concluíram que equações que omitem a raça e utilizam creatinina adicionada da cistatina C são mais acuradas em relação às que utilizam somente creatinina ou cistatina C. Hsu et al. avaliaram em um estudo transversal, incluindo 1.248 participantes, informações como raça, marcadores genéticos ancestrais, creatinina sérica, cistatina C sérica, creatinina em urina de 24 horas e concluíram que o uso do nível de creatinina sérica para estimar a TFG sem raça (ou ancestralidade genética) introduziu erros de classificação sistemáticos que não puderam ser eliminados mesmo quando numerosos determinantes não-TFG do nível de creatinina sérica foram contabilizados (ex. composição corporal, excreção urinária de

creatinina). A estimativa da TFG com o uso de cistatina C gerou resultados semelhantes, eliminando as consequências negativas das atuais abordagens baseadas na raça (25).

Em um estudo multicêntrico transversal com 12.832 participantes, Pottel H. et al. concluíram que a equação do Consórcio Europeu da Função Renal baseada em cistatina C, desconsiderando sexo e raça, melhorou a acurácia da avaliação da TFG em relação às equações usuais em coortes da Europa, Estados Unidos e África (26). Gottlieb et al., em uma coorte retrospectiva norte-americana com 1.783 participantes, demonstraram que a TFG com cistatina C correlaciona-se fortemente com a TFG com creatinina, mas pode ter um efeito substancial no estadiamento da DRC (27).

Diao JA et al. em um estudo transversal norte-americano com 44.360 participantes, concluíram que a equação CKD-EPI 2021 baseada em creatinina, desconsidera a raça, pode resultar em mudanças significativas nas recomendações de cuidados de pacientes de todas as raças e grupos étnicos (28).

As melhores práticas no transplante renal determinam que os receptores devem ter a função renal avaliada pela TFG a cada consulta após o transplante e a proteinúria pelo menos uma vez no primeiro mês, a cada 3 meses durante o primeiro ano e anualmente a partir de então podendo a TFG ser estimada ou mensurada (4). A mensuração é um método mais preciso e envolve o uso de marcadores exógenos como a inulina, $^{51}\text{Cr-EDTA}$, o iotalamato, o iohexol e o $^{99\text{m}}\text{Tc DTPA}$. A TFG como rotina no receptor renal é obtida através de fórmulas que utilizam substâncias endógenas como a creatinina e a cistatina C, embora estas sejam muito utilizadas em virtude do custo, são de menor precisão. (6,11).

O estudo transversal realizado por Masson et al., em 2012, com 670 receptores de transplante renal de descendência europeia em 3 centros na França, com utilização de clearance de inulina, validou o uso das equações CKD-EPI 2012 baseadas em cistatina C e creatinina/cistatina C nesses pacientes. Ambas as equações apresentaram melhor desempenho do que a equação CKD-EPI 2009 baseada em somente creatinina sérica (29).

As fórmulas de estimativa da filtração glomerular já foram alvo de estudos no Estado do Rio Grande do Sul (UFRGS). Demonstrou-se que a fórmula CKD-EPI 2009 é menos acurada em pacientes diabéticos tipo 2 em relação a indivíduos saudáveis (30). A forma da mensuração da

creatinina também possui um discreto impacto na TFGe por CKD-EPI; os métodos de Jaffe e creatinina enzimática mostram concordância adequada em indivíduos saudáveis, mas na presença de diabetes, o método enzimático teve um desempenho ligeiramente melhor (31). Em transplantados renais, em estudos conduzidos no HCPA-UFRGS, utilizando equações como Cockcroft e Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Mayo Clinic e Nankivell, conclui-se que a equação MDRD foi a mais precisa, mas o desempenho abaixo do desejado de todas as equações estudadas pode potencialmente comprometer seu uso na prática clínica (3).

d. Função renal e taxa de filtração glomerular

Os métodos de avaliação da função renal estão em constante reavaliação e utilizam exames bioquímicos, nucleares e radiológicos. A diversificação das formas de avaliação pode possibilitar uma alocação correta de cada método em uma subpopulação específica.

A avaliação TFGe a partir de parâmetros bioquímicos possui diversos vieses, por exemplo, flutuações na excreção tubular da creatinina, sarcopenia e estados catabólicos inflamatórios crônicos influem na acurácia desses métodos que utilizam creatinina sanguínea (10,11). A secreção tubular de creatinina pode ser alterada por ingestão de proteínas, uso de drogas como a trimetropina, cimetidina, pirimetamina, salicilatos, entre outras. Mesmo a cistatina pode ser influenciada por fatores como sexo, hormônios tireoidianos, diabetes e inflamação (10,11). Portanto, o ideal seria utilizar os métodos diretos de mensuração como inulina, o $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -clearance, $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$, o iohexol e o iotalamato, contudo a disponibilidade é limitada e os custos são elevados. Logo, o meio de avaliação da função renal mais utilizado, mesmo em países desenvolvidos, são fórmulas de estimativa da TFG (7, 11, 32).

Neste contexto, historicamente, por ter sido a primeira e mais difundida mundialmente, a equação de Cockcroft-Gault (CG) teve importante papel na avaliação dos pacientes transplantados. Ao longo do tempo, equações mais acuradas como a Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) e a CKD-EPI foram desenvolvidas para a população de DRC e utilizadas para os receptores de transplante renal. Posteriormente surgiram métodos de avaliação desenvolvidos populações de transplantados (33, 34). Ademais, recentemente houve a divulgação da equação “race-free kidney-transplant-specific” (RF-KTS) por Raynaud e colaboradores (7)

3. MARCO CONCEITUAL

O marco conceitual do presente estudo e sua estratégia de execução estão sumarizados na Figura 1.

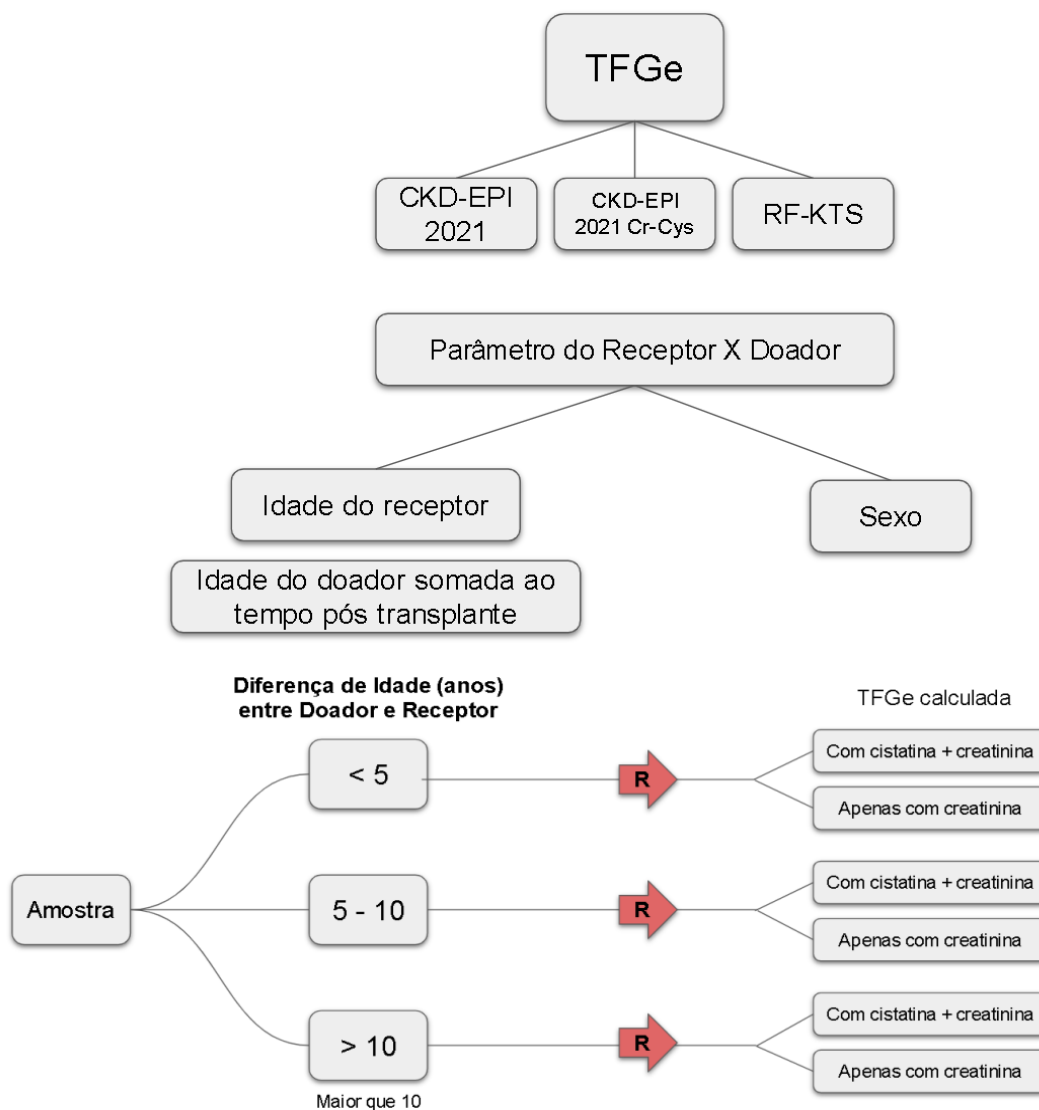


Figura 2. Equações para cálculo da taxa de filtração estimada utilizadas no estudo considerando os dados do receptor e doador. Divisão de subgrupos de acordo com a diferença de idade entre doador e receptor. A análise do impacto do sexo foi feita nos grupos já randomizados. R = randomização pela ferramenta RedCap.

4. JUSTIFICATIVA

Considerando o aumento da população de transplantados renais, ao envelhecimento da população, juntamente com taxas progressivas de aproveitamento de doadores limítrofes em devido à idade e função renal dos doadores, é de grande importância avaliar o impacto dos parâmetros específicos do doador, particularmente idade e sexo, na função renal do receptor após o transplante. Além disso, é fundamental garantir uma avaliação mais precisa da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e dos marcadores de progressão da Doença Renal Crônica (DRC) para uma avaliação e refinamento mais precisos.

Nesse sentido, o estudo das fórmulas de Estimativa da Taxa de Filtração Glomerular (TFGe) e suas relações nesta subpopulação é fundamental para avaliar a progressão dos processos patológicos, gerenciar a DRC associada ao transplante renal e planejamento dos gestores de saúde e os centros transplantadores.

Esta questão se torna ainda mais relevante quando consideramos que os parâmetros atuais utilizados para estimar a TFG em receptores de transplante renal levam em conta os parâmetros demográficos do receptor (sexo e idade). No entanto, o rim transplantado carrega o sexo do doador e a idade do mesmo, acrescida do tempo de transplante. Portanto, é imperativo considerar esses fatores na avaliação da função renal pós-transplante.

5. OBJETIVOS

Objetivo Primário

Avaliar as equações atualmente utilizadas para estimativa da TFG, CKD-EPI Cr 2021, CKD-EPI Cr-Cys, RF-KTS, em pacientes transplantados renais, utilizando-se parâmetros do doador e do receptor.

Objetivos Secundários

Avaliar se a utilização de parâmetros do doador nas equações CKD-EPI Cr 2021, CKD-EPI Cr-Cys, RF-KTS, leva a estimativas significativamente diferentes das TFGs das obtidas utilizando-se os parâmetros do receptor.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FDR. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765. PMID: 27383068; PMCID: PMC4934905.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013 Jan;3(1):v.doi:10.1038/kisup.2012.73.
3. De Alencastro MG, Veronese FV, Vicari AR, Gonçalves LF, Manfro RC. Evaluation of equations that estimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Minerva Urol Nefrol*. 2014 Mar;66(1):87-95. PMID: 24721945.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x. PMID: 19845597
5. Levey AS, Inker LA. GFR as the "Gold Standard": Estimated, Measured, and True. *Am J Kidney Dis*. 2016 Jan;67(1):9-12. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.014. PMID: 26708193.
6. Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 May;24(3):295-300. doi: 10.1097/MNH.000000000000115. PMID: 26066476.
7. Raynaud M, Al-Awadhi S, Juric I, Divard G, Lombardi Y, Basic-Jukic N, et al. Race-free estimated glomerular filtration rate equation in kidney transplant recipients: development and validation study. *BMJ*. 2023;381:e073654. doi:10.1136/bmj-2022-073654.
8. García del Moral Martín RM, Retamero Díaz JA, Cava Molina M, Cobacho Tornel BM, Bravo Soto J, Osuna Ortega A, O'Valle Ravassa F, García del Moral Garrido R. Validation of KDRI/KDPI for the selection of expanded criteria kidney donors. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2018 May-Jun;38(3):297-303. doi: 10.1016/j.nefro.2017.12.003.

9. Querard AH, Foucher Y, Combescure C, Dantan E, Larmet D, Lorent M, Pouteau LM, Giral M, Gillaizeau F. Comparison of survival outcomes between Expanded Criteria Donor and Standard Criteria Donor kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int*. 2016 Apr;29(4):403-15. doi: 10.1111/tri.12736. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26756928.
10. Tangri N, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Beck GJ, Greene T, Coresh J, Levey AS. Changes in dietary protein intake has no effect on serum cystatin C levels independent of the glomerular filtration rate. *Kidney Int*. 2011 Feb;79(4):471-7. doi: 10.1038/ki.2010.431. Epub 2010 Oct 27. PMID: 20980977; PMCID: PMC4557795.
11. Fu EL, Levey AS, Coresh J, Grams ME, Faucon AL, Elinder CG, Dekker FW, Delanaye P, Inker LA, Carrero JJ. Accuracy of GFR-estimating equations based on creatinine, cystatin C or both in routine care. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Oct 9:gfad219. doi: 10.1093/ndt/gfad219. Epub ahead of print. PMID: 37813817.
12. Delgado C, Baweja M, Crews DC, Eneanya ND, Gadegbeku CA, Inker LA, Mendu ML, Miller WG, Moxey-Mims MM, Roberts GV, St Peter WL, Warfield C, Powe NR. 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. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.08.003. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34563581.
13. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis*. 2014 May;63(5):820-34. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.12.006. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24485147; PMCID: PMC4001724.
14. Keddis MT, Amer H, Voskoboev N, Kremers WK, Rule AD, Lieske JC. Creatinine-Based and Cystatin C-Based GFR Estimating Equations and Their Non-GFR Determinants in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Sep 7;11(9):1640-1649. doi: 10.2215/CJN.11741115. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27340283; PMCID: PMC5012488.
15. Inker LA, Shafi T, Okparavero A, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Katz R, Johnson WC, Dermond N, Tariq Z, Benayache I, Post WS, Coresh J, Levey AS, Shlipak MG. Effects of Race and Sex on Measured GFR: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Kidney Dis*. 2016 Nov;68(5):743-751. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.06.021. Epub 2016 Aug 20. PMID: 27555103.

16. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Mar;14(3):151-164. doi: 10.1038/nrneph.2017.181. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29355169.
17. Malmgren L, McGuigan FE, Berglundh S, Westman K, Christensson A, Åkesson K. Declining Estimated Glomerular Filtration Rate and Its Association with Mortality and Comorbidity Over 10 Years in Elderly Women. *Nephron*. 2015;130(4):245-55. doi: 10.1159/000435790. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26184510.
18. Levey AS, Titan SM, Powe NR, Coresh J, Inker LA. Kidney Disease, Race, and GFR Estimation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Aug 7;15(8):1203-1212. doi: 10.2215/CJN.12791019. Epub 2020 May 11. PMID: 32393465; PMCID: PMC7409747.
19. Derose SF, Rutkowski MP, Crooks PW, Shi JM, Wang JQ, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Levin NW, Jacobsen SJ. Racial differences in estimated GFR decline, ESRD, and mortality in an integrated health system. *Am J Kidney Dis*. 2013 Aug;62(2):236-44. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.01.019. Epub 2013 Mar 15. PMID: 23499049; PMCID: PMC3723721.
20. Grams ME, Rebholz CM, Chen Y, Rawlings AM, Estrella MM, Selvin E, Appel LJ, Tin A, Coresh J. Race, APOL1 Risk, and eGFR Decline in the General Population. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Sep;27(9):2842-50. doi: 10.1681/ASN.2015070763. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26966015; PMCID: PMC5004654.
21. Kovesdy CP. CKD in African Americans as a Complex Intertwining of Biology and Socioeconomics: An Introduction. *Am J Kidney Dis*. 2018 Nov;72(5 Suppl 1):S1-S2. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.019. PMID: 30343716.
22. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, Crews DC, Doria A, Estrella MM, Froissart M, Grams ME, Greene T, Grubb A, Gudnason V, Gutiérrez OM, Kalil R, Karger AB, Mauer M, Navis G, Nelson RG, Poggio ED, Rodby R, Rossing P, Rule AD, Selvin E, Seegmiller JC, Shlipak MG, Torres VE, Yang W, Ballew SH, Couture SJ, Powe NR, Levey AS; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med*. 2021 Nov 4;385(19):1737-1749. doi: 10.1056/NEJMoa2102953. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34554658; PMCID: PMC8822996.

23. Fenton A, Montgomery E, Nightingale P, Peters AM, Sheerin N, Wroe AC, Lipkin GW. Glomerular filtration rate: new age- and gender- specific reference ranges and thresholds for living kidney donation. *BMC Nephrol*. 2018 Nov 22;19(1):336. doi: 10.1186/s12882-018-1126-8. PMID: 30466393; PMCID: PMC6249883.
24. Ebert N, Jakob O, Gaedeke J, van der Giet M, Kuhlmann MK, Martus P, Mielke N, Schuchardt M, Tölle M, Wenning V, Schaeffner ES. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jun 1;32(6):997-1005. doi: 10.1093/ndt/gfw079. PMID: 27190381.
25. Hsu CY, Yang W, Parikh RV, Anderson AH, Chen TK, Cohen DL, He J, Mohanty MJ, Lash JP, Mills KT, Muiru AN, Parsa A, Saunders MR, Shafi T, Townsend RR, Waikar SS, Wang J, Wolf M, Tan TC, Feldman HI, Go AS; CRIC Study Investigators. Race, Genetic Ancestry, and Estimating Kidney Function in CKD. *N Engl J Med*. 2021 Nov 4;385(19):1750-1760. doi: 10.1056/NEJMoa2103753. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34554660; PMCID: PMC8994696.
26. Pottel H, Björk J, Rule AD, Ebert N, Eriksen BO, Dubourg L, Vidal-Petiot E, Grubb A, Hansson M, Lamb EJ, Littmann K, Mariat C, Melsom T, Schaeffner E, Sundin PO, Åkesson A, Larsson A, Cavalier E, Bukabau JB, Sumaili EK, Yayo E, Monnet D, Flamant M, Nyman U, Delanaye P. Cystatin C-Based Equation to Estimate GFR without the Inclusion of Race and Sex. *N Engl J Med*. 2023 Jan 26;388(4):333-343. doi: 10.1056/NEJMoa2203769. PMID: 36720134.
27. Gottlieb ER, Estiverne C, Tolan NV, Melanson SEF, Mendu ML. Estimated GFR With Cystatin C and Creatinine in Clinical Practice: A Retrospective Cohort Study. *Kidney Med*. 2023 Jan 18;5(3):100600. doi: 10.1016/j.xkme
28. Diao JA, Wu GJ, Wang JK, Kohane IS, Taylor HA, Tighiouart H, Levey AS, Inker LA, Powe NR, Manrai AK. National Projections for Clinical Implications of Race-Free Creatinine-Based GFR Estimating Equations. *J Am Soc Nephrol*. 2023 Feb 1;34(2):309-321. doi: 10.1681/ASN.2022070818. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36368777; PMCID: PMC10103103.
29. Masson I, Maillard N, Tack I, Thibaudin L, Dubourg L, Delanaye P, Cavalier E, Bonneau C, Kamar N, Morelon E, Moranne O, Alamartine E, Mariat C. GFR estimation using standardized cystatin C in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2013 Feb;61(2):279-84. doi:

10.1053/j.ajkd.2012.09.010. Epub 2012 Nov 8. Erratum in: Am J Kidney Dis. 2013 Aug;62(2):401. PMID: 23141866.

30. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, Weinert LS, Veronese FV, Gomes EC, et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals. Diabet Med. 2011 Jan;28(1):90–5.

31. Cheuiche AV, Soares AA, Camargo EG, Weinert LS, Camargo JL, Silveiro SP. Comparison between IDMS-traceable Jaffe and enzymatic creatinine assays for estimation of glomerular filtration rate by the CKD-EPI equation in healthy and diabetic subjects. Clin Biochem. 2013 Oct;46(15):1423-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.05.067. Epub 2013 Jun 5. PMID: 23747959.

32. Rahn KH, Heidenreich S, Brückner D. How to assess glomerular function and damage in humans. J Hypertens. 1999 Mar;17(3):309-17. doi: 10.1097/00004872-199917030-00002. PMID: 10100067.

33. Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RD, Chapman JR. Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. Transplantation. 1995 Jun 27;59(12):1683-9. doi: 10.1097/00007890-199506270-00007. PMID: 7604438.

34. Townamchai N, Praditpornsilpa K, Chawatanarat T, Avihingsanon Y, Tiranathanagul K, Katavetin P, Susantitaphong P, Kanjanabuch T, Tungsanga K, Eiam-Ong S. The validation of estimated glomerular filtration rate (eGFR) equation for renal transplant recipients. Clin Nephrol. 2013 Mar;79(3):206-13. doi: 10.5414/CN107662. PMID: 23073069.

7. **ARTIGO** (a ser submetido ao jornal *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*)

Title: Evaluation of estimated glomerular filtration rate in kidney transplant recipient using donor-derived parameters. A cross-sectional study.

Guilherme Lemos Eder ¹

Rogério Boff Borges ²

Mônica Cavanus Feijó ¹

Gabriel Lima de Rosa ³

Roberto Ceratti Manfro ^{1,4}

Affiliations

¹ Division of Nephrology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

² Division of Biostatistics, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

³ UFRGS Nursing School, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

⁴ Division of Transplantation, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Corresponding author:

Roberto C. Manfro MD, PhD.

Divisions of Nephrology and Transplantation

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Porto Alegre, RS. Brazil.

Email: rmanfro@hcpa.edu.br

ABSTRACT

Background. The equations that estimate GFR use serum creatinine, age and sex. In transplant patients, the recipient's parameters are routinely used in the equations, however, the transplanted kidney may have a different race, sex and age than the recipient and there are often significant disparities in these variables between donor and recipient.

Objective. To evaluate significant, differences between eGFR with recipient versus donor parameters in kidney transplant recipients.

Design, setting, participants and measurements. Cross-sectional study including 429 kidney transplant recipients, with stable function, who received a kidney transplant between 2010 and 2023. In the age parameter, patients were categorized according to the age difference between the donor and recipient into 3 groups: (a) donors with an age difference of up to 5 years in relation to the recipient; (b) donors with an age difference of between 5 and 10 years in relation to the recipient and (c) donors with an age difference of more than 10 years in relation to the recipient. The recipients had their eGFR calculated using three validated equations (CKD-EPI Cr 2021, CKD-EPI 2021 creatinine-cystatin C without race and RF-KTS). Age imputation was done with the recipient age and with the donor's age at donation plus the time elapse after the transplant. Estimates were also made using the gender of the donor and recipient. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results. Using the CKD-EPI Cr 2021 equation with receptor parameters, the mean eGFR was 59.8 ± 22.8 mL/min/1.73m²; with addition of cystatin, 60.1 ± 23.4 mL/min/1.73m². Using donor data, the mean eGFR was 61.3 ± 28.6 mL/min/1.73m² ($p = 0.019$), with the addition of cystatin, 60.9 ± 26.4 mL/min/1.73m² ($p = 0.173$). In subgroup analyzes stratified by age difference, it was found that donors ≥ 5 years older than the recipients showed significant differences in eGFR. In the analyzes including sex, in the equations adjusted to the donor age comparison of the mean eGFR of male recipients and female donors' group with the female recipients and male donors' group, revealed significant differences in the three equations evaluated.

Conclusion: With the equations utilized in the present study, the use of donor-derived parameters resulted in significantly different GFR estimations in KTR.

Key-words: kidney transplantation, glomerular filtration rate, cystatin C.

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is a prevalent condition with a high incidence globally (1,2). In its terminal stage, CKD is generally treated by renal replacement therapies (RRT), hemodialysis, peritoneal dialysis, or kidney transplantation. In recent decades, kidney transplantation has become the best alternative for a substantial portion of CKD patients. However, kidney transplant recipients (KTR) do not have a normal glomerular filtration rate (GFR) and must be seen as having CKD. In previous studies, the medium GFR average of KTR classifies most of these patients in CKD stages 3A and 3B. In an unselected sample of our kidney transplant population, we found an average GFR of 51.3 ± 22.5 mL/min (3). GFR and proteinuria are used for staging and prognosticating individuals with CKD. Importantly, the estimations of GFR have improved substantially in the general population and KTR allows an easy and accurate estimation of renal function (3, 4, 5).

In light of the escalating population of renal transplant recipients, the ageing demographic, and the progressive rates of marginal donor utilisation due to the age and renal function of donors, it becomes imperative to evaluate the specific behaviour of donor-related parameters, notably their age and sex, on the renal function achieved in the recipient post-transplantation. Furthermore, it is vital to ensure a more precise evaluation of the Glomerular Filtration Rate (GFR) and markers of Chronic Kidney Disease (CKD) progression for a more accurate assessment and refinement.

The study of eGFR formulas and relationships in this subpopulation is fundamental for the assessment of the progression of pathological processes, the management of CKD associated with renal transplantation, and strategic planning for health managers and transplant centres. This becomes increasingly pertinent as the parameters currently employed to estimate GFR in renal transplant recipients take into account the demographic parameters of the recipient (sex and age). However, the transplanted kidney embodies the sex of the donor and the age of the donor in addition to the time elapsed post-transplantation. Thus, it is crucial to consider these factors in the evaluation of post-transplant renal function.

Currently in kidney transplantation GFR estimation is made by using recipient-derived variables (age, sex, and race). However, the grafted organ has the sex, race and age of the donor, plus the time after transplantation. We hypothesized that the estimation of GFR using donor

derived parameters would produce results significantly different from those obtained by current strategy based on the recipient's parameters.

Patients and Methods

This is a retrospective cross-sectional study involving adult KTR between 6 months and 10 years after grafting with stable renal function (variation of the blood creatinine ≤ 0.3 mg/dL in the last 60 days) and clinical stability. They were seen at the transplant clinic from January 2022 to December 2023 and who received a kidney transplant between 2010 and 2023.

Patients. Patients were selected using a convenience sampling method. Outpatient KTR were evaluated for inclusion. Recipients with active malignancies, stage 5 CKD, severe psychiatric disorder, pregnancy, conditions with cachexia and significant loss of muscle mass, hypercatabolic states, uncontrolled infection, and those who having received double kidneys (en bloc or isolated), were not included, as well as those refuse to consent.

Methods. The following variables were retrieved from electronic charts and transplant files: age of recipient and donor, gender of recipient and donor, creatinine, cystatin C [measured in approximately half of the patients stratified by age in a random fashion by using the Research Electronic Data Capture (RedCap) platform]. Stratification took into consideration the differences of age between donors and recipients: (a) up to five years; (b) 5-10 years and (c) higher than 10 years. eGFR was evaluated by the CKD-EPI Cr 2021 equation with and without cystatin C imputation and the RF-KTS equation. Sample size calculation considered P alpha < 0,05, an 80% power and a delta eGFR > 5 mL/min/m² body surface. Under these parameters 142 patients were needed in each of the three groups defined by age differences.

Serum creatinine was measured by the Alinity c Creatinine Reagent Kit (Abott, USA) which uses quantification by measuring the absorbance of the creatinine-picrate complex for measurement. Cystatin C was measured using the Turbiquest plus cystatin kit (quantitative determination of cystatin C in serum or plasma samples by immunoturbidimetry - DB Diagnósticos, Brazil).

Statistical analysis. Qualitative variables were presented absolute and relative frequencies [n (%)] and quantitative variables as mean and standard deviation or median (quartile 1 – quartile 3), as appropriate. The distribution of quantitative variables was assessed through graphical analysis of the histogram and quantile-quantile plot. The association between qualitative variables was assessed by Pearson's chi-square test of independence. The difference between groups regarding a qualitative variable was compared using the independent t-test, dependent t-test, or Mann-Whitney U test, as appropriate. The agreement between the methods of measuring filtration rate using different formulas was assessed by the Pearson linear correlation coefficient, intraclass correlation coefficient, and the Bland-Altman plot (6,7). The adequacy of the models was verified using graphical analysis of the residuals through histogram and quantile-quantile plot. In all analyses, a significance level lower than 5% was considered. Analyses were conducted using the R software, version 4.3.

The study was approved by the HCPA Research Ethics Committee, accredited by the registration number 2021-0608 and is registered on Plataforma Brasil under CAAE: 57122321.0.0000.5327. The Data Use Commitment Term was applied to the researchers, in accordance with institutional protocol. The patients included in the study consented to participate by reading and signing the Informed Consent Form. The practice of transplants at HCPA and the present study were conducted in accordance with the recommendations of the Declarations of Helsinki and Istanbul (8). All procedures were conducted in accordance with protocols approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, accredited by the National Council Research Department of the Brazilian Ministry of Health and registered with the Office for Human Research Protections - OHRP-USDHHS (Institutional Review Board - IRB 00000921).

Results

The study population consisted of 429 KTRs. The baseline variables of recipients, donors and transplant data for the entire sample and for the creatinine-based and creatinine-cystatin-based sub-populations are presented in Table 1. No significant differences were observed in the comparisons of the sub-populations.

The eGFRs according to the CKD-EPI Cr 2021 equations with or without Cystatin-C and RF-KTS equation, varying the recipient or donor data (age and sex) are displayed in Table 2. Using the recipient variables the CKD-EPI Cr 2021 significantly underestimated the eGFR in comparison with CKD-EPI 2021 Cr-Cys ($P = 0.007$). The CKD-EPI Cr 2021 significantly overestimated the eGFR in comparison with the RF-KTS equation ($P < 0.001$). The CKD-EPI Cr 2021 with the recipient variables underestimated the GFR in comparison with CKD-EPI 2021 Cr-Cys ($P=0.019$). The RF-KTS equation with recipient variables underestimated the GFR in comparison with the same equation using the donor variables ($P = 0.003$). The CKD-EPI Cr 2021 with or without Cystatin C imputation overestimated the RF-KTS equation in all comparisons in spite of the recipient or donor data source ($P < 0.001$).

Table 3 presents the subgroup analysis carried out to evaluate the impact of donor age in the eGFR results. It shows the calculated eGFRs with the recipient's age and with donor ages who were older than the recipients, according to the intervals of age differences. In the three equation no significant differences were observed with donor ages up to five years older than the recipients. In the subset of donors five to ten years older significant differences occurred with the CKD-EPI Cr 2021 and RF-KTS equations. The eGFRs were consistently lower, with the three equations when the donor was 10 or more years older than the recipient. In these last comparisons the differences between the eGFRs varied between 5 and 6.4 mL/min/1.73 m² body surface.

Table 4 shows the subgroup analysis carried out to evaluate the impact of donor age in the eGFR results with the recipient's age and with donor ages who were younger than the recipients, according to the intervals of age differences. Significant differences occurred only in the group in which the donors were more than 10 years younger than the recipients. In these comparisons the differences between the eGFRs varied between 5 and 9.1 mL/min/1.73 m² body surface.

Table 5 displays the analyses of the donor sex impact on GFR estimation and the integration of sex and age in these analyses. In the evaluation of the impact of the different sex, keeping the recipient's age, in all equations, the eGFR differences were not different although with the RF-KTS a borderline level of significance was observed ($P = 0.054$). The imputation of the donor age resulted in significant and clinically relevant differences in the GFR estimation (P

< 0.001) for all three equations, with eGFR differences between 6.4 and 37.7 mL/min/1.73 m² body surface. When the donor and the recipient were from the same sex significant differences were observed in the female sex, with lower eGFRs in the CKD-EPI equation with donor or recipient age and in the RF-KTS equation with donor age.

Figure 1 shows sample distributions, the correlations between the equations and Pearson's correlation estimation with the 95% confidence intervals between the equations for GFR estimation. All correlations between the equations were significant. The correlation between the equations, CKD-EPI Cr-Cys, recipient data, is highly correlated with CKD-EPI Cr-Cys, donor data ($r = 0.9$; $p < 0.001$). The RF-KTS equation with recipient data is also highly correlated to the RF-KTS equation with donor data ($r = 0.9$; $p < 0.001$). The CKD-EPI Cr 2021 equation with recipient also correlated with the same equation with donor data ($r = 0.9$; $p = 0.019$). The best correlations were found between the CKD-EPI Cr 2021 and RF-KTS, both with the recipient's data ($r = 0.9$; $P < 0,001$) and between CKD-EPI Cr 2021 and RF-KTS, both with donor data ($r = 0.9$; $P < 0,001$). The lower correlations occurred between the CKD-EPI 2021 Cr-Cys with recipient's data and CKD-EPI Cr 2021 with donor data ($r = 0.9$; $P < 0,001$) and CKD-EPI 2021 Cr-Cys with recipient's data and RF-KTS with donor data ($r = 0.9$; $P < 0,001$).

Bland and Altman analyses were carried out for evaluating the concordance of the GFR estimation equations using the recipient's data (age and sex) and donor's data (donor sex and age plus transplant time). The Bland and Altman for the CKD-EPI Cr 2021 equation is shown in Figure 2. The use of donor's data in this equation estimates eGFR, on average, 1.6 mL higher than with the calculation using recipient's data). The estimated confidence interval between these two methods was 0.918 (95% CI: 0.86 - 0.947). Figure 3 displays the Bland and Altman analysis for the CKD-EPI Cr-Cys 2021 equation. The imputation of the donor's data estimates values, on average, 0.8 mL higher than with the results obtained with the imputation of the recipient's data. The estimated confidence interval between these two methods was 0.96 (95% CI: 0.94 - 0.98). The Bland and Altman analysis for the RF-KTS equation is shown in Figure 4. The RF-KTS equation with donor characteristics estimates values, on average, 1.4 mL higher than with the recipient's data. The estimated CI between these two methods was 0.92 (95% CI: 0.88 – 0.96).

Discussion

In this study, we analyzed in a 429 KTRs cohort of patients that are representative of the current practice of kidney transplantation in Southern Brazil, the impact of using donor-derived parameters to estimate the GFR. In clinical practice the recipient's parameters are used for such estimations, however, the transplanted organ has the sex and age of the recipient plus the time after grafting. We hypothesized that the equations adjusted for donor parameters could present clinically relevant differences in GFR estimations and ultimately impact in recipients' care. Our main findings were that imputation of donor age, either older or younger, results in significant differences on GFR estimations when the donors and recipients age difference is more than five years and that sex differences exerts a smaller effect that is greatly augmented by the imputation of donor's age.

Estimations of GFR are current practice in renal transplantation and it is of paramount importance since KRTs do present CKD (9). In clinical practice these estimations are used to guide care and prognosticate patients, and the estimations utilize recipients-derived variables, namely age and sex. However, the grafted organ has the sex of the donor and his/her age plus the time after transplantation. In the present work we studied the more utilized equations in this setting, CKD-EPI Cr 2021 and the same equation with cystatin C imputation, CKD-EPI Cr-Cys 2021. We also included the RF-KTS equation that was recently validated in a large cohort of European KTRs (3).

Results showed statistical significance in cases of equations adjusted for donor parameters when we have a male recipient and a female donor compared to a female recipient and a male donor. The difference in disease progression, access to treatment, and mortality is already known and may be affected by gender (10). According to some studies, there may be a reduction in eGFR after the age of 35, and the decline is faster in women. A significant proportion of the healthy population over 60 years of age has a $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$. Age and sex differences in normal GFR can be used to determine recommended GFR limits for living kidney donation (11). Some causes that may explain the difference in eGFR between the sexes are biological, genetic and socioeconomic factors. Hormonal differences between men and women are relevant and there may be a possible impact of estrogens and androgens on renal function, for example, estrogen tends to have protective effects on the kidneys, which may help

explain the slower progression of CKD in women until menopause. Men generally have greater muscle mass, which leads to higher serum creatinine levels, which can impact eGFR estimates in men. Socioeconomic factors and access to healthcare are also relevant and can influence the detection of CKD and the management of the disease among men and women (10).

Senescence or normal physiological aging refers to the expected age-related renal changes, but may not necessarily occur in all individuals. Histological structural changes in the kidney with advanced age include a decrease in the number of functional glomeruli due to nephrosclerosis (glomerulosclerosis, thickening of the basement membrane, tubular atrophy with interstitial fibrosis, increased arteriosclerosis and arteriolar hyalinosis) usually accompanied by compensatory hypertrophy of the remaining nephrons, in healthy individuals. Among the macroanatomical structural changes are included the reduction in cortical volume, greater medullary volume, global reduction of the kidney, larger and more numerous renal cysts (12). Studies of Glasscock et al concluded that aging occurs in variable progression and is influenced by genes, the environment and chance. The decline in GFR generally begins after age 30. This process appears to be due to a constant loss of nephrons due to global glomerulosclerosis, perhaps because of visceral glomerular podocyte degeneration and inadequate repair. Such a physiological decline in GFR could generate discussion about the diagnosis of CKD and the estimation of the risks of adverse events, including mortality. They emphasize that the current scheme for classifying CKD based on GFR could be redesigned to be calibrated by age. This would better reflect both the underlying biology of renal aging and the risks of mortality and end-stage renal disease (13). The reduction in the number of functional nephrons contributes to the reduction in the glomerular filtration rate. It is observed that there is a progressive decline in eGFR. This decline is associated with an increase in mortality and comorbidities, including cardiovascular and chronic diseases. The decline in eGFR is a direct functional manifestation of structural changes in the kidneys with aging. Also, the reduction in the glomerular filtration rate has a significant prevalence in the elderly, showing that the decline in renal function is a common consequence of the aging process. These findings emphasize the need for monitoring and specific interventions to preserve kidney health in this age group (14). These findings are progressively more relevant in kidney transplantation since organs from older donors are progressively more utilized.

The use of the race factor in GFR estimation equations has been highly questioned. Delgado et al. recommend a unified approach to estimating eGFR, questioning the inclusion of race in the diagnosis of kidney disease (15). Importantly, the NKF-ASN task force suggests that including race as a variable in eGFR equations may perpetuate racial inequities and does not adequately reflect biological diversity among individuals. This position emphasizes the need to find more accurate and equitable methods that do not rely on social constructs like race (15). Raynaud et al. developed and validated a race-free eGFR equation for kidney transplant recipients. This study is particularly relevant as kidney transplant recipients represent a population in which accuracy of renal function estimation is crucial for clinical management. The new equation aims to offer a fairer and more scientifically sound tool for assessing kidney function in these patients (3). Inker and collaborators also introduced new equations based on creatinine and cystatin C to estimate eGFR without the race imputation. This study marks a significant turning point, providing alternatives that can be applied universally, regardless of the patient's ethnic origin. By eliminating race as an adjustment factor, these equations seek to promote a more equitable medical practice based on direct biological evidence (16). Pottel et al. recently proposed a cystatin C-based equation that also omits race and sex in estimating eGFR. This study expands the discussion beyond the race variable, questioning the inclusion of sex as an adjustment in the eGFR equations. In doing so, the authors highlight the importance of creating diagnostic tools that are truly universal and better reflect individual kidney function without the bias of demographic characteristics (17).

Inulin clearance is the gold standard for assessing mGFR. Non-radioactive (iohexol and iothalamate) and radioactive markers (^{51}Cr -EDTA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, ^{125}I iothalamate) are also very accurate, but are many times either expensive or not available. The equations for estimating GFR have evolved overtime. Cystatin being added and the race factor being removed (e.g. CKD-EPI 2009 Cr, CKD-EPI 2012 Cr-Cys with or without race, CKD-EPI 2021 Cr-Cys with or without race, RF-KTS) (18). Inker et al highlighted that although the idea of having equations for calculating specific eGFR for some conditions (e.g. HIV, cirrhosis, heart failure), kidney transplant donors and recipients are particularly interesting since that there may be overlapping comorbidities and arbitrariness in the choices. Therefore, they suggested that the use of an equation for the general population, according to current guidelines (e.g. KDIGO) is still the most pertinent. They also state that the use of cystatin can improve precision and should be used

more frequently. These authors also suggest that there is a need for more studies to evaluate the accuracy of equations (e.g. CKD-EPI 2021 with and without cystatin) in kidney transplant recipients across the full range of transplant-related variables, in particular, medications that are commonly used in kidney transplant recipients that may affect serum creatinine or cystatin C levels independent of mGFR. They highlight the need for more frequent use of mGFR in clinical settings, where a more accurate assessment of GFR is required for decision-making in kidney transplant recipients. They also recommend further studies on GFR estimation using a panel of new filtration markers, which may be needed to overcome the limitations of creatinine and cystatin C in a wide variety of diseases (19). In kidney transplant recipients, a recent cross sectional study including 415 KTRs, by Hundemer and collaborators, concluded that the 2021 CKD-EPI equations without the race factor perform similarly to previous CKD-EPI equations that included racial correction terms. No significant difference in performance was observed between the CKD-EPI 2021 Cr and CKD-EPI 2021 Cr-Cys equations (20).

The previously developed Nankivell's equation was found to be inaccurate in some studies (21). Qutb A et al. in a study with 97 kidney transplant recipients indicated that the best correlation, greater accuracy and lower bias were observed with the use of cystatin C. The greatest bias was observed with the use of Nankivell and MDRD equations. Also, Rodrigo et al. evaluated the difference in eGFR calculated by equations such as MDRD, Nankivell and Cockcroft-Gault using the Bland-Altman method and showed that MDRD presented the lowest bias and narrowest limits of agreement. They concluded that in kidney transplant patients with kidney significant chronic damage (eGFR < 30 mL), the MDRD equation appears better than other formulas for estimating GFR (21). More recently, Raynaud M et al. demonstrated in a large cohort of adult kidney transplant recipients, that the RF-KTS equation showed significant performance improvement compared to the "race-free" CKD-EPI 2021 and also performed well in an external validation group. The RF-KTS equation also performed well in several subpopulations of transplant recipients controlled by race, sex, age, BMI, type of donor, donor age, treatment, serum creatinine, GFR measurement methods and post-transplant time for the GFR estimation (3).

Our study has some limitations. Firstly, the sample size is somewhat limited. Secondly, cystatin C measurements were not available for the entire sample. Finally, and perhaps more importantly, there was no gold standard that could accurately identify whether the use of donor-

derived parameters results in more accurate determinations of GFR in KTR. However, based upon our results, we believe that the study contributes significantly to the field and that larger studies employing an appropriate gold-standard should be carried out.

Based on our findings that the imputation of both age and gender of the donor leads to a sizable effect on GFR estimation in KTR, we suggest that, if confirmed in larger and more representative studies, these are the variables to be used for GFR estimation in KTR. That seems most appropriate particularly when significant age differences between donors and recipients are present. In conclusion our study confirmed the hypothesis that utilization of donor-derived parameters would lead to significant differences in GFR estimations in KTRs. The study provides the grounds for deeper examinations of the crucial issue of developing inexpensive and accurate estimations of GFR in kidney transplant recipients.

Disclosure

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose.

References

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):v. doi:10.1038/kisup.2012.73.3.
3. Raynaud M, Al-Awadhi S, Juric I, et al. Race-free estimated glomerular filtration rate equation in kidney transplant recipients: development and validation study. *BMJ*. 2023;381:e073654. doi:10.1136/bmj-2022-073654.
4. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-470. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2011;155(6):408.
6. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg*. 2018;126(5):1763-1768. doi:10.1213/ANE.0000000000002864.
7. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25(2):141-151. doi:10.11613/BM.2015.015.
8. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(Suppl 3):S1-S155. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.

10. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(3):151-164. doi:10.1038/nrneph.2017.181.
11. Fenton A, Montgomery E, Nightingale P, et al. Glomerular filtration rate: new age- and gender- specific reference ranges and thresholds for living kidney donation. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):336. doi:10.1186/s12882-018-1126-8.
12. Denic A, Glassock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016;23(1):19-28. doi:10.1053/j.ackd.2015.08.004.
13. Glassock RJ, Rule AD. Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease. *Nephron.* 2016;134(1):25-29. doi:10.1159/000445450.
14. Abdulkader RCRM, Burdmann EA, Lebrão ML, et al. Aging and decreased glomerular filtration rate: An elderly population-based study. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189935. doi:10.1371/journal.pone.0189935.
15. Delgado C, Baweja M, Crews DC, 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;79(2):268-288.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2021.08.003.
16. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1737-1749. doi:10.1056/NEJMoa2102953.
17. Pottel H, Björk J, Rule AD, et al. Cystatin C-Based Equation to Estimate GFR without the Inclusion of Race and Sex. *N Engl J Med.* 2023;388(4):333-343. doi:10.1056/NEJMoa2203769.
18. Speckaert MM, Seegmiller J, Glorieux G, et al. Measured glomerular filtration rate: the query for a workable golden standard technique. *J Pers Med.* 2021;11(10):949. doi:10.3390/jpm11100949.

19. Inker LA, Chami A, Levey AS. Do We Need a New Creatinine-Based Estimated GFR Equation for Kidney Transplant Recipients? *Am J Kidney Dis.* 2024;83(2):257-259. doi:10.1053/j.ajkd.2023.08.020.
20. Hundemer GL, White CA, Norman PA, et al. Performance of the 2021 Race-Free CKD-EPI Creatinine- and Cystatin C-Based Estimated GFR Equations Among Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis.* 2022;80(4):462-472.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2022.03.014.
21. Qutb A, Syed G, Tamim HM, et al. Cystatin C-based formula is superior to MDRD, Cockcroft-Gault and Nankivell formulae in estimating the glomerular filtration rate in renal allografts. *Exp Clin Transplant.* 2009;7(4):197-202.

Legends to the figures:

Figure 1. Correlation and sample distribution between the equations for calculating eGFR. Pearson correlation estimate, and 95% confidence interval, between the equations for calculating eGFR.

Figure 2. Bland-Altman concordance with donor and recipient's age and sex. CKD-EPI Cr 2021 (donor age plus transplant time; donor sex) recipient data. LC = limits of agreement. ICC = intraclass correlation coefficients.

Figure 3. Bland-Altman concordance with donor and recipient's age and sex. CKD-EPI Cr-Cys equation with donor data and with recipient data. LC = limits of agreement. ICC = intraclass correlation coefficients.

Figure 4. Bland-Altman concordance with donor and recipient's age and sex. RF-KTS equation with donor data and with recipient data. LC = limits of agreement. ICC = intraclass correlation coefficients.

TABLE 1. Demographic and laboratory data of recipients, donors and transplant variables in the total cohort and in creatinine and creatinine plus cystatin C groups.

	All (N = 429)	Creatinine only (N = 223)	Creatinine and Cystatin C (N=206)	p-value
Recipient variables				
Age (mean±SD years)	52.7±12.9	52.5±11.9	52.8±13.8	0.799
Race (N/%. Caucasian)	247(58)	123 (55.2)	124 (60.8)	0.239
Sex (N/%. male)	267(62)	136 (61)	131 (63.6)	0.578
Weight (kg)	78.3±15.7	78.5±15.7	78.1±15.7	0.812
Height (cm)	166.6±10.1	166.61±10.8	166.6±9.14	0.961
RRT (N/%)				
Hemodialysis	416 (97)	218 (97.8)	198 (96.1)	0.322
Peritoneal dialysis	20 (5)	9 (4)	11 (5.3)	0.522
Serum creatinine (mg/dL)	1.5±0.5	1.4±0.5	1.5±0.5	0.256
Serum cystatin C (mg/L)	1.4±0.5	-	1.4±0.5	
Immunosuppression				
Tacrolimus (N/%)	425 (99)	219 (98.2)	206 (100)	0.053
Cyclosporine (N/%)	3 (1)	3 (1.3)	0 (0)	0.095
Mycophenolate (N/%)	396 (92)	200 (89.7)	196 (95.1)	0.034
Azathioprine (N/%)	13 (3)	9 (4)	4 (1.9)	0.206
mTOR inhibitors (N/%)	9 (2)	7 (3.1)	2 (1)	0.117
Prednisone (N/%)	428 (100)	222 (99.6)	206 (100)	0.336
Tacrolimus level (ng/mL)	6.4±2.2	6.7±2.5	6.1±1.8	0.007
Previous rejection (N/%. yes)	12 (3)	5 (2.3)	7 (3.4)	0.468
Donor variables				
Age (years. mean ± SD)	45.7±14.7	46.17±14.4	45.2±15	0.489
Sex (N/%. man)	240 (56)	122 (54.7)	118 (57.3)	0.592
Race (N/%. Caucasian)	165 (55)	90 (54.9)	75 (55.6)	0.907
Weight (kg)	75.4±13.8	75.3±14	75.4±13.5	0.962
Height (cm)	168.9±10.4	168.1±12.2	169.7±8.2	0.153
Deceased (N/%)	399 (93)	209 (93.7)	190 (92.2)	0.546
Serum creatinine (mg/dL)				
Initial **	1±0.4	1±0.4	1±0.4	0.909
Final ***	1.4±0.6	1.3±0.6	1.4±0.7	0.6
Comorbidities (N/%)				

None	193 (45)	101 (45.3)	92 (44.7)	0.896
Hypertension	111 (26)	63 (28.3)	48 (23.3)	0.242
Diabetes Mellitus	32 (7)	18 (8.1)	14 (6.8)	0.615
Coronary heart disease	6 (1)	3 (1.3)	3 (1.5)	0.922
Peripheral artery disease	1 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0.298
Smoking previous or current	64 (15)	31 (13.9)	33 (16)	0.538
Cause of death (%)				
Cerebrovascular disease	223 (56)	117 (56.5)	106 (56.1)	
Head trauma	133 (34)	74 (35.7)	59 (31.2)	0.221
Others	40 (10)	16 (7.7)	24 (12.7)	
Transplant variables				
Cold ischemia time (hours, mean \pm SD)	21.7 \pm 6	21.4 \pm 6.1	21.3 \pm 5.8	0.472
Vascular anastomosis time (min, mean \pm SD)	30 \pm 65	32 \pm 91	27 \pm 7	0.398
National offer (N/%) ****	74 (24)	41 (25.8)	33 (22.8)	0.539

* = comparison between creatinine only and creatinine plus cystatin C cohorts. ** = at organ donation. *** = last before organ removal from donor. **** = organs imported from other Brazilian states. mTOR = mammalian target of rapamycin; RRT = renal replacement therapies.

TABLE 2. Comparison of eGFR with the different equations varying the recipient and donor variables.

Equation 1	Data Source	Equation 2	Data Source	n	Mean ± SD (Eq. 1)	Mean ± SD (Eq. 2)	P-value
CKD-EPI Cr 2021	recipient	CKD-EPI Cr-Cys	recipient	206	58.6 ± 22.6	60.1 ± 23.4	0.007
CKD-EPI Cr 2021	donor	CKD-EPI Cr-Cys	donor	206	60.2 ± 27.8	60.9 ± 26.4	0.204
CKD-EPI Cr 2021	recipient	CKD-EPI Cr 2021	donor	429	59.8 ± 22.8	61.3 ± 28.6	0.019
CKD-EPI Cr 2021	recipient	RF-KTS	recipient	429	59.8 ± 22.8	55.2 ± 16.6	< 0.001
CKD-EPI Cr 2021	donor	RF-KTS	donor	429	61.3 ± 28.6	56.5 ± 21.2	< 0.001
CKD-EPI Cr-Cys	recipient	CKD-EPI Cr-Cys	donor	206	60.1 ± 23.4	60.9 ± 26.4	0.173
CKD-EPI Cr-Cys	recipient	RF-KTS	recipient	206	60.1 ± 23.4	54.2 ± 16.2	< 0.001
CKD-EPI Cr-Cys	donor	RF-KTS	donor	206	60.9 ± 26.4	55.7 ± 20.7	< 0.001
RF-KTS	recipient	RF-KTS	donor	429	55.2 ± 16.6	56.5 ± 21.2	0.003

TABLE 3. Evaluation of the impact of older donor age on eGFR measured by different equations.

Age differences	n	Equations	Mean \pm SD (Recipient)	Mean \pm SD (Donor)	Δ	p-value
0-5 years older	51		51.1 \pm 18.5	49.8 \pm 19.3	1.3	0.253
5-10 years older	39	CKD-EPI Cr 2021	50.9 \pm 22.7	45.3 \pm 22.1	5.6	< 0.001
> 10 years older	50		54.3 \pm 19.8	48.3 \pm 20.4	6	< 0.001
0-5 years older	24		45.5 \pm 15.1	43.5 \pm 16.3	2	0.095
5-10 years older	18	CKD-EPI Cr-Cys	46.1 \pm 21.3	44.5 \pm 21.6	1.6	0.176
> 10 years older	20		59.9 \pm 21.6	56.4 \pm 21.1	3.5	0.054
0-5 years older	51		49.5 \pm 14.7	48 \pm 15.4	1.5	0.062
5-10 years older	39	RF-KTS	48.8 \pm 16.2	44.8 \pm 16.9	4	< 0.001
> 10 years older	50		52 \pm 14.1	47 \pm 14.8	5	< 0.001

TABLE 4. Evaluation of the impact of younger donor age on eGFR measured by different equations.

Age differences	n	Equations	Mean \pm SD (Recipient)	Mean \pm SD (Donor)	Δ	p-value
0-5 years younger	53		60.0 \pm 22.8	57.5 \pm 25.2	2.5	0.153
5-10 years younger	64	CKD-EPI Cr 2021	61.3 \pm 24.2	60.1 \pm 27.5	1.2	0.459
> 10 years younger	167		66.9 \pm 22.2	76.0 \pm 29.1	-9.1	< 0.001
0-5 years younger	25		60.1 \pm 24.7	56.6 \pm 23.6	3.5	0.017
5-10 years younger	35	CKD-EPI Cr-Cys	61.3 \pm 21.8	62.2 \pm 24.5	-0.9	0.588
> 10 years younger	81		68.6 \pm 23.5	73.6 \pm 27.3	-5	< 0.001
0-5 years younger	53		55.0 \pm 16.1	53.5 \pm 18.0	1.5	0.129
5-10 years younger	64	RF-KTS	56.3 \pm 18.9	55.6 \pm 20.7	0.7	0.456
> 10 years younger	167		60.0 \pm 16.0	67.3 \pm 21.6	-7.3	< 0.001

TABLE 5. Evaluation of the impact of donor and recipient sex and age on eGFR measured by different equations.

Equations	Recipient male	Recipient female	Δ	P-value	Male recipient	Female recipient	Δ	P-value
	and donor female n = 113	and donor male n = 86			and donor n = 154	and donor n = 76		
CKD-EPI Cr 2021 (recipient data)	58.2 ± 21.9	62.1 ± 23.8	- 3.9	0.229	62.1 ± 23.6	54.9 ± 20.7	7.2	0.024
CKD-EPI Cr 2021 (donor data)	44.3 ± 18.7	82.0 ± 30.0	- 37.7	< 0.001	65.4 ± 27.8	55.0 ± 23.3	10.4	0.005
CKD-EPI Cr-Cys (recipient data)	60.0 ± 22.6	64.8 ± 26.2	- 4.8	0.335	60.2 ± 22.7	54.1 ± 22.3	6.1	0.202
CKD-EPI Cr-Cys (donor data)	51.2 ± 20.2	76.7 ± 30.7	- 25.5	< 0.001	62.1 ± 25.1	54.2 ± 23.0	7.9	0.122
RF-KTS (recipient data)	53.2 ± 15.5	57.7 ± 17.1	- 4.5	0.054	56.4 ± 17.8	52.6 ± 14.9	3.8	0.106
RF-KTS (donor data)	44.8 ± 14.1	71.2 ± 23.4	- 26.4	< 0.001	58.9 ± 20.8	52.5 ± 17.0	6.4	0.021

Figure 1

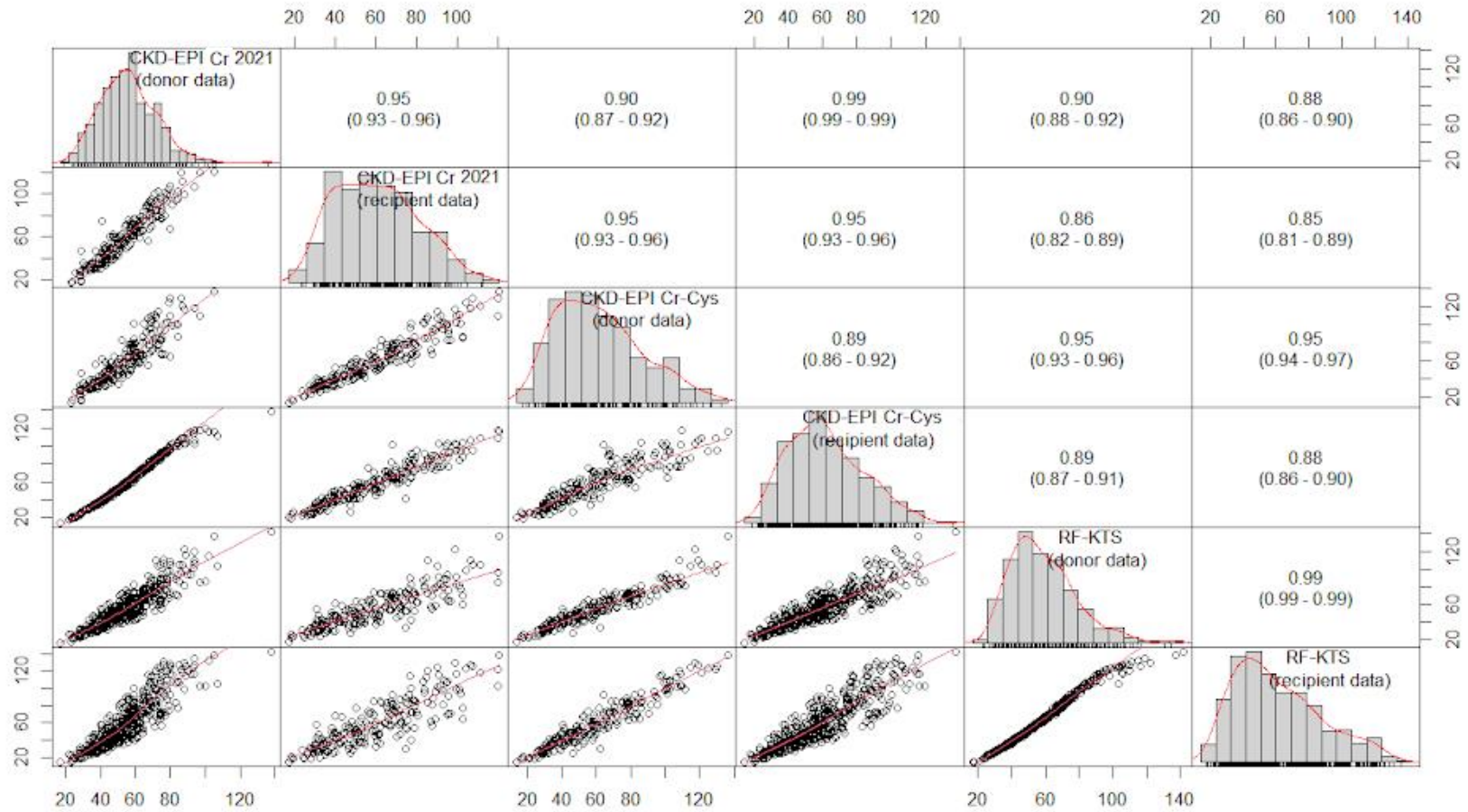


Figure 2

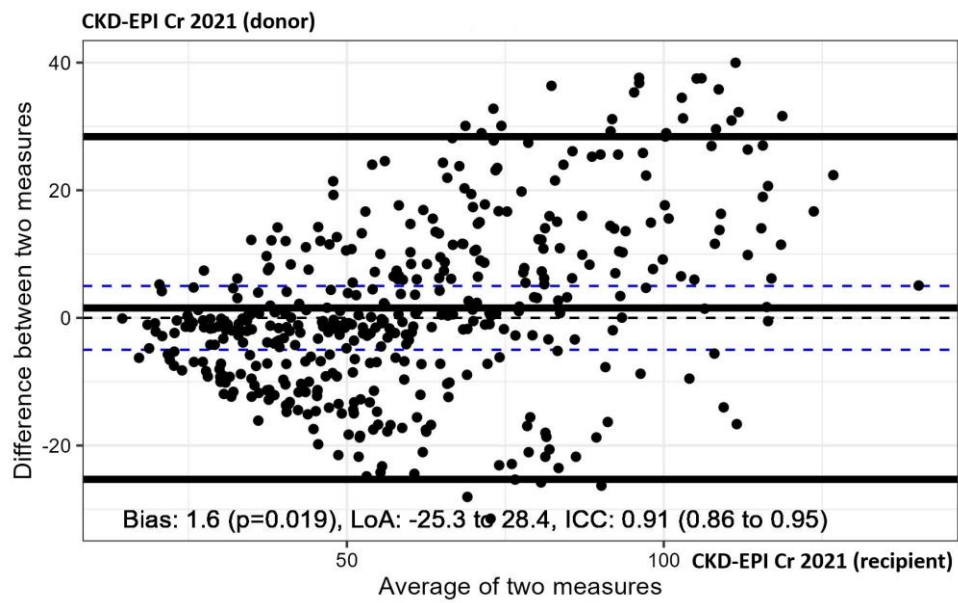


Figure 3

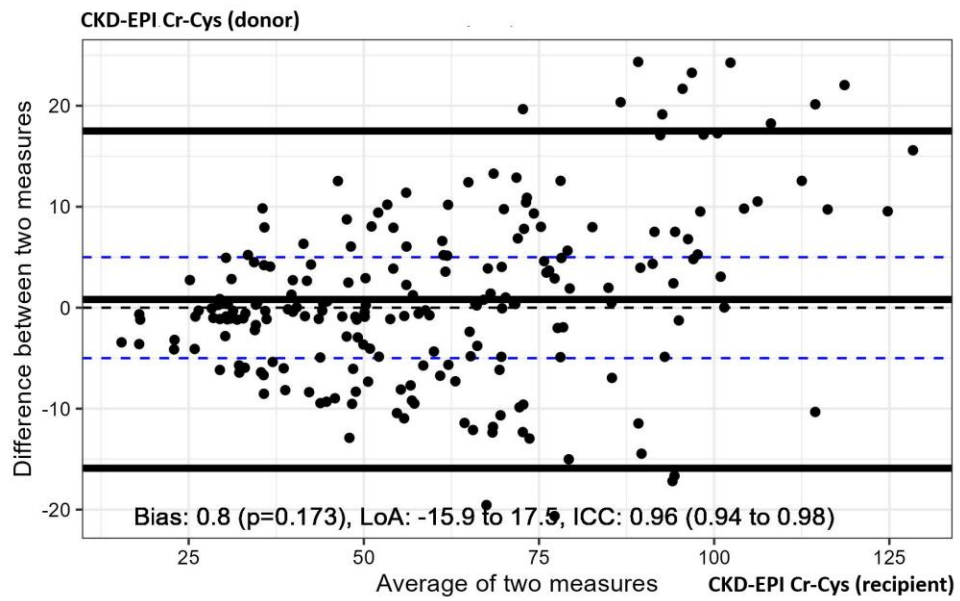
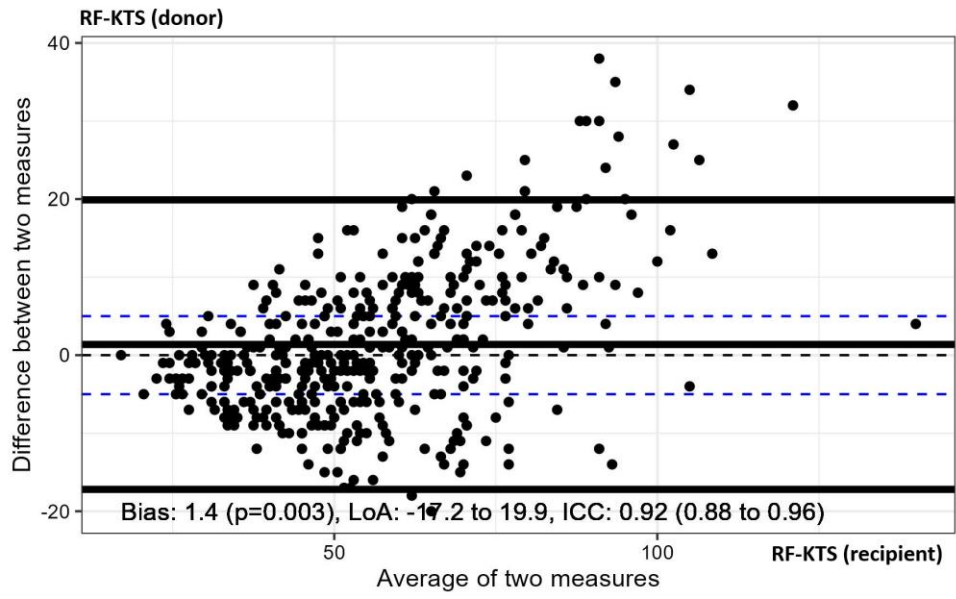


Figure 4



8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo apresentou uma nova visão para a avaliação da TFG em pacientes transplantados renais. Testou-se a hipótese de que a utilização de dados derivados do doador, na estimativa da taxa de filtração glomerular e receptores de transplante renal, leva a resultados diferentes dos observados quando se utiliza os dados do receptor (sexo e idade). Baseados nos dados desse estudo sugere-se que outras pesquisas devam ser conduzidas adicionando refinamentos à nossa abordagem, principalmente: (a) testar um maior número de indivíduos; (b) em uma abordagem multicêntrica; (c) imputação ampla da Cistatina C nas equações para as estimativas da TFG e, de forma muito importante, (d) utilizar um método padrão-ouro que permita a identificação da equação e a estratégia mais acurada, seja com dados do receptor, do doador, ou de ambos.

Por fim, consideramos que o presente trabalho tenha algumas contribuições científicas e assistenciais, em especial no nosso meio. Entre as assistenciais citamos o aprimoramento da avaliação da função renal dos receptores de transplante renal, através da utilização rotineira da Cistatina C nas equações de avaliação, possibilitando assim o estadiamento mais acurado da doença renal crônica do enxerto e orientando intervenções clínicas mais precoces e seguras, tais como a biópsia renal, quando este for o caso. Entre as contribuições científicas acreditamos que a publicação do presente trabalho poderá contribuir com novos conhecimentos e desafios nesse tema tão discutido na comunidade internacional podendo, em última instância, levar a novas estratégias de avaliação da taxa de filtração glomerular em receptores de transplante renal.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO

Nº do projeto GPPG: 2021-0608

Título do Projeto: Avaliação da Taxa de Filtração Glomerular Estimada no Transplante Renal Ajustada por Parâmetros do Doador

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é melhor avaliação da função renal em pacientes transplantados. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Nefrologia do Transplante do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar o convite, sua participação na pesquisa envolverá coleta de material biológico (sangue e urina) – conforme rotina ambulatorial do acompanhamento pós transplante – e acesso a informações de prontuário.

Não são conhecidos riscos pela participação do estudo. Pode haver desconforto pelo tempo de resposta ao questionário.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são melhorar a avaliação da função renal dos pacientes transplantados renais.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você receberá ou poderá vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof. Dr Roberto Ceratti Manfro, pelo telefone 33598876, com o pesquisador médico contratado Guilherme Lemos Eder, 33598225 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo e-mail cep@hcpa.edu.br, telefone (51) 33596246 ou Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5º andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

_____ (Nome do participante da pesquisa)

_____ (Assinatura do participante)

_____ (Nome do pesquisador que aplicou o Termo)

_____ (Assinatura do pesquisador)

Local e Data: _____

APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

INCLUSÃO	EXCLUSÃO
> 18 anos	Pediátricos
Transplante > 6 meses até 10 anos	Transplante duplo (ex. rim e fígado)
Ausência de infecção ativa	Infecção ativa
Ausência de rejeição aguda	-
Estabilidade clínica (Δ creatinina sanguínea $\leq 0,3$ mg/dL nos últimos 60 dias)	Função renal instável (variação de creatinina $> 0,3$ mg/dL entre exames)
Ausência de lesão renal KDIGO III	-
Ausência de neoplasia ou doença consumptiva	Doença neoplásica em atividade
Ausência de doença cardiovascular ativa em até 3 meses antes da inclusão	Órgão duplo (2 rins)

Dados do Receptor:

Idade (anos):

Identificação:

Prontuário:

Sexo (M - 1, F - 2):

Raça (causaoide - 1; não caucasoide - 2):

Peso (kg):

Altura (cm):

Modalidade de Diálise (hemo - 1, peritoneal - 2):

Rejeição (não - 0, celular - 1, anticorpo - 2, mista - 3):

Tempo de Transplante (meses):

Creatinina sérica (mg/dL):

Cistatina C sérica (mg/L):

Creatininúria em 24h (mg):

Creatininúria em amostra (mg):

Proteinúria em 24h (mg):

Proteinúria em amostra (mg):

Albuminúria amostra (mg):

PRA pré C1 e C2 (%):

PRA pico C1 e C2 (%):

Imunossupressão:

PDN: não - 0, sim - 1

FK: não - 0, sim - 1

MFS: não - 0, sim - 1

mTOR: não - 0, sim - 1

Indução: não - 0, basilix - 1, timo - 2

CsA, FK, Evero, Siro (ng/mL):

Dados do Doador

Idade (anos):

Sexo (M - 1, F - 2):

Falecido (1), Vivo (2):

Raça (causaoide - 1; não caucasoide - 2):

Causa do óbito (TCE - 1, .AVE - 2, outras - 3):

Perfusão (ótima - 1, boa - 2, regular - 3, ruim - 4):

Cr inicial (mg/dL):

Cr final:

Cr única:

Comorbidades (HAS - 1, DM - 2, tabagismo - 3):

Peso (kg):

Altura (cm):

Dados do Transplante

Data do Transplante (aa/bb/cc):

Tempo de isquemia fria (h:mm):

Tempo de anastomose (mm):

Liquido de preservacao (IGL-1 - 1, custodiol - 2, euro-collins - 3, outros - 4):

Estado de origem (RS - 1, outros - 2):

APÊNDICE C – CARTA DE APROVAÇÃO DO GRUPO DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO DO HCPA



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós Graduação

Carta de Aprovação

Projeto

2021/0608

Pesquisadores:

ROBERTO CERATTI MANFRO

ANA PAULA ALEGRETTI

MARINA OLIBONI MOSCHETTA

TATIANA FERREIRA MICHELON

GUILHERME LEMOS EDER

Número de Participantes: 450

Título: Avaliação da Taxa de Filtração Glomerular Estimada no Transplante Renal Ajustada por Parâmetros do Doador

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG).

13/06/2022

APÊNDICE D – APROVAÇÃO DO CEP

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da Taxa de Filtração Glomerular Estimada no Transplante Renal Ajustada por Parâmetros do Doador

Pesquisador: Roberto Ceratti Manfro

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 57122321.0.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.454.990

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo do projeto e das Informações Básicas da Pesquisa "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1873992, de 29/04/2022. Projeto acadêmico de mestrado vinculado ao PPG Medicina: Ciências Médicas. O transplante renal é o tratamento de escolha para uma parte significativa dos pacientes renais crônicos terminais. A avaliação da função renal (ex. taxa de filtração glomerular, quantificação de proteinúria) é fundamental na rotina preconizada pelas melhores práticas em relação à avaliação de candidatos a transplante. A TFG pode ser avaliada através de métodos de mensuração ou de estimativa. Os métodos de mensuração são baseados em marcadores exógenos, sendo mais acurado; os mais utilizados em grandes centros de pesquisa são o clearance inulina (padrão ouro) EDTA, DTPA, iotalamato, iohexol. No entanto, são mais onerosos, por isso opta-se pelo uso de métodos de estimativa. As equações que estimam a TFG utilizam a creatinina sérica, idade, sexo e raça. Em pacientes transplantados rotineiramente utilizam-se os parâmetros do receptor para as equações, entretanto, o rim transplantado podem ter raça, sexo e idade distintos do receptor; geralmente há disparidades significativas nessas variáveis entre doador e receptor, por exemplo, na idade do rim (doador), como nos casos de transplantes inter-vivos com pais doando para filhos e vice-versa. A

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.440-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 5.454.990

diferença de sexo entre de receptor também pode impactar nessa equação, por exemplo, os homens possuem maior TFG média, também há diferenças raciais e étnicas que podem impactar na estimativa da TFG. O objetivo deste estudo é avaliar a diferença da TFGe por CKD-EPI (idade, gênero, etnia, creatinina, cistatina C) do doador em relação ao receptor e o impacto durante o acompanhamento do receptor. O estudo será desenvolvido com delineamento transversal e executado no Ambulatório de Transplante Renal do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Serão coletados nos bancos de dados da instituição: os dados demográficos dos doadores e dos receptores e as variáveis relacionadas ao transplante renal. A amostra será constituída por 450 receptores de transplante renal, com função estável, que tenham recebido um transplante renal no HCPA a partir do ano 2010, respeitados os critérios de inclusão e exclusão. No parâmetro idade, os pacientes serão categorizados de acordo com a diferença de idade entre o doador e o receptor em 3 grupos: (a) doadores com diferença de idade de até 5 anos em relação ao receptor; (b) doadores com diferença de idade de entre 5 e 10 anos em relação ao receptor e (c) doadores com diferença de idade superior a 10 anos em relação ao receptor. Os receptores terão sua TFG estimada pelas equações validadas (MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI 2012 creatinina-cistatina, nova CKD-EPI 2021 creatinina-cistatina C sem raça). E os parâmetros A. Idade: (a) utilizando-se idade do receptor e, (b) utilizando-se idade do doador, no momento da doação, acrescida do tempo decorrido após o transplante; B. Sexo: utilizando-se o sexo do doador e o do receptor e C. Raça: utilizando-se a raça do doador e o do receptor serão avaliados também nos cálculos. A análise estatística será feita por análises descritivas de médias, desvios-padrões e porcentagens. As variáveis paramétricas serão avaliadas pelo teste t e as não paramétricas pelo Quiquadrado. As correlações serão inicialmente avaliadas pelo coeficiente de correlação de Pearson e os graus e concordância pelo coeficiente de concordância Kappa. O nível adotado para a significância estatística será o de $P < 0,05$.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: Avaliar os métodos utilizados no acompanhamento da função (taxa de filtração glomerular) e injúria (taxa de filtração glomerular e proteinúria) ao rim transplantado em pacientes transplantados renais utilizando dados do doador (ex. idade, sexo, raça) e do receptor (ex. idade, sexo, raça, creatinina, cistatina C).

Objetivos Específicos

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.440-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 5.454.990

- a. Avaliar a TFGe através das equações validadas usando os parâmetros do doador como idade (somada ao tempo de transplante), sexo, raça; e do receptor, creatinina e cistatina C.
- b. Avaliação de proteinúria pós transplante em relação ao tempo, doença renal de base, agressões ao enxerto renal bem como sua função.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Possíveis Riscos: O estudo envolve riscos relacionados ao desconforto da coleta de sangue e da quebra de confidencialidade.

Possíveis Benefícios: Não são previstos benefícios diretos aos pacientes, no entanto os resultados poderão trazer contribuições científicas e assistenciais importantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ver Itens "Recomendações" e "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações" abaixo neste parecer.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos obrigatórios apresentados e adequados. Os pesquisadores apresentam TCLE.

Recomendações:

Recomendamos que na próxima vez que o projeto for alterado na Plataforma Brasil, o N total do projeto seja revisado conforme descrito abaixo.

- Tamanho da Amostra no Brasil: 450

- Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro:

150 participantes em cada grupo com 80 pacientes sendo randomizados para coleta e dosagem de Cistatina C em cada grupo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer N.º 5.420.201 foram respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 23/05/2022. Não apresenta novas pendências. Os pesquisadores devem atentar ao item "Recomendações" acima.

Considerações Finais a critério do CEP:

- Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.440-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 5.454.990

acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS N.º 466/2012 e na Norma Operacional CNS/Conep N.º 001/2013, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

- O projeto está aprovado para inclusão ou revisão de registros de 450 participantes neste centro. Sendo 150 participantes em cada grupo com 80 pacientes sendo randomizados para coleta e dosagem de Cistanina C em cada grupo.

- Deverão ser apresentados relatórios semestrais e um relatório final.

- Os projetos executados no HCPA somente poderão ser iniciados quando seu status no sistema AGHUse Pesquisa for alterado para "Aprovado", configurando a aprovação final da Diretoria de Pesquisa.

- Textos e anúncios para divulgação do estudo e recrutamento de participantes deverão ser submetidos para apreciação do CEP, por meio de Notificação, previamente ao seu uso. A redação deverá atender às recomendações institucionais, que podem ser consultadas na Página da Pesquisa do HCPA.

- Eventos adversos deverão ser comunicados de acordo com as orientações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep (Carta Circular N.º 13/2020-CONEP/SECNS/MS). Os desvios de protocolo também deverão ser comunicados em relatórios consolidados, por meio de Notificação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1873992.pdf	23/05/2022 19:46:22		Aceito
Parecer Anterior	Resposta_Parecer_5420201.pdf	23/05/2022 19:43:17	Roberto Ceratti Manfro	Aceito
Orçamento	01_Orçamento_Cistatina_C_DB_Diagnostico_052022.pdf	23/05/2022 19:29:47	Roberto Ceratti Manfro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Guilherme_L_Eder_27_4_22.pdf	27/04/2022 20:29:39	Roberto Ceratti Manfro	Aceito
Outros	Consultoria_Estatistica_Tamanho_Amostragem.pdf	26/04/2022 05:39:21	Roberto Ceratti Manfro	Aceito

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.440-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 5.454.990

Outros	Protecao_de_Dados.pdf	07/04/2022 08:48:52	Roberto Ceratti Manfro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Modelo_TCLE_ADULTO_Ajustado.docx	06/04/2022 20:59:33	Roberto Ceratti Manfro	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_Prof_Manfro.pdf	14/12/2021 07:17:41	Roberto Ceratti Manfro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 08 de Junho de 2022

Assinado por:
Têmis Maria Félix
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.440-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract Pág. 28, 29	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction Pág. 30		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods Pág. 30		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results		Pág. 32
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		Pág. 34
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		Pág. 4, 38
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.