

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA**

Dissertação de Mestrado Profissional

**OBESIDADE COMO FATOR PREDITOR PARA DOENÇA RENAL
CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

KLINGER RICARDO DANTAS PINTO

Porto Alegre / RS

2019

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA**

**OBESIDADE COMO FATOR PREDITOR PARA DOENÇA RENAL
CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Autor: Klinger Ricardo Dantas Pinto

Orientadora: Profa. Vânia Naomi Hirakata

*Dissertação submetida como requisito parcial
para a obtenção do grau de Mestre ao
Programa de Pós-Graduação Mestrado
Profissional em Pesquisa Clínica, do Hospital
de Clínicas de Porto Alegre.*

Porto Alegre / RS

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Pinto, Klinger Ricardo Dantas
Obesidade como fator preditor para doença renal
crônica: Revisão sistemática e metanálise / Klinger
Ricardo Dantas Pinto. -- 2019.
76 f.
Orientador: Vânia Naomi Hirakata.

Dissertação (Mestrado Profissional) -- Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de
Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Pesquisa
Clínica, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Obesidade. 2. Insuficiência Renal Crônica. 3.
Albuminúria. I. Hirakata, Vânia Naomi, orient. II.
Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha querida esposa Izabella e aos meus filhos Manuella e Matheus pelos momentos de compreensão, carinho e companheirismo que tanto iluminaram o meu caminho na busca pelo conhecimento.

Agradeço à minha colega Carolina Monteguti Feckinghaus pela contribuição na revisão e leitura dos artigos, dedicando as suas preciosas horas para a concretização do nosso objetivo.

Agradeço à minha orientadora, Professora Vânia, pela dedicação, comprometimento e paciência na construção desse trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHC	Complexo Hospital de Clínicas
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DCV	Doença Cardiovascular
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
FG	Filtração Glomerular
GESF	Glomeruloesclerose Segmentar e Focal
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
IRC	Insuficiência Renal Crônica
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
RR	Risco Relativo
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UFPR	Universidade Federal do Paraná

LISTA DE ABREVIATURAS EM INGLÊS

AMSTAR	Assessing The Methodological Quality of Systematic Reviews
BMI	Body Mass Index
CG	Cockcroft-Gault (Equação)
CI	Confidence Interval
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
ESRD	End-Stage Renal Disease
HDL	High Density Lipoprotein
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MESH	Medical Subject Headings
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIH	National Institutes of Health
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
RR	Relative Risk
SCIELO	Scientific Electronic Library Online
WHO	World Health Organization

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação conforme índice de massa corporal	14
Tabela 2 - Estágios de insuficiência renal crônica conforme ritmo de filtração glomerular (mL/min/1,73m ²) - Fonte: Romão Junior, 2004.....	25

Artigo

Tabela. 1 - Classificação conforme o índice de massa corporal.	38
Tabela. 2 - Equações de estimativa da filtração glomerular renal.	41
Tabela. 3 - Estágios de insuficiência renal crônica conforme filtração glomerular renal.	42
Tabela. 4 - Termos descritores distribuídos conforme idioma e bases de dados.....	44
Tabela. 5 - Índice de concordância entre revisores conforme estatística Kappa de Cohen – Adaptado de Landis e Koch, 1977.....	47
Tabela. 6 - Bases de dados pesquisadas e número de artigos retornados.....	49
Tabela. 7 - Características dos estudos selecionados para a metanálise.....	51
Tabela. 8 - Meta-regressões das possíveis variáveis influentes na relação entre obesidade e DRC.....	55
Tabela. 9 - Meta-regressão da influência das fórmulas de filtração glomerular utilizadas sobre a heterogeneidade.....	55

Produto – Guia de Recomendações

Tabela - 1 - Identificação do Guia de Recomendações.....	71
Tabela - 2 - Avaliação clínica do Guia de Recomendações	71
Tabela - 3 - Avaliação complementar do Guia de Recomendações.....	72
Tabela - 4 - Recomendações para os portadores de obesidade com relação à DRC.	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - (a) Glomeruloesclerose focal e segmentar proeminente; (b) Glomeruloesclerose segmentar e focal com severa fibrose tubulointersticial (reproduzido de GBD, 2017)	16
Figura 2 - Mecanismos da lesão renal pelo componente hormonal (adaptado de Zoccali, 2009).....	18

Artigo

Figura. 1 - Fluxo de seleção dos estudos através da revisão sistemática.....	50
Figura. 2 - Gráfico Forest Plot para o número de casos de DRC em obesos	54
Figura. 3 - Gráfico Forest Plot para análise de sensibilidade por subgrupo de delineamento do estudo.	56
Figura. 4 - Gráfico Forest Plot para análise de sensibilidade por subgrupos por faixas de idade média.....	57
Figura. 5 - Gráfico Funnel Plot dos 21 estudos incluídos na metanálise.....	58

Produto – Guia de Recomendações

Figura - 1 - Fluxograma de etapas do Guia de Recomendações	73
Figura - 2 - Avaliação da elegibilidade do Guia de Recomendações	74
Figura - 3 - Avaliação complementar do Guia de Recomendações	75

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é uma das principais patologias crônicas que acomete a população mundial, principalmente se considerarmos a sua elevada prevalência e crescente morbidade. De modo semelhante, a obesidade desperta interesse da comunidade científica por ser responsável, direta ou indiretamente, por significativa parcela da mortalidade de causa cardiovascular, bem como apresenta um número de agravos compatível com os registrados em pandemias. A obesidade atuando como agente desencadeador principal da lesão renal ainda é um conceito contemporâneo e com escassas publicações na literatura, sendo este o fator motivador da elaboração desse estudo. O presente trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura com metanálise dos resultados, realizada através da busca em 10 bases de dados por artigos com delineamento de coorte prospectiva ou retrospectiva, não havendo restrições ao idioma de publicação, incluindo adultos portadores de obesidade e sem disfunção renal prévia, que evoluíssem para a DRC (diagnosticada por filtração glomerular estimada abaixo de 60mL/min/1,73m²) ao longo do período de seguimento. Utilizado o programa R, comando meta, para a análise dos dados. Após a busca nas bases e a retirada das duplicatas, o resultado evidenciou 5431 estudos submetidos às fases seguintes da revisão sistemática, restando 21 artigos para análise final dos dados. A metanálise totalizou 3.504.303 pacientes, sendo 521.216 no grupo exposto à obesidade, apresentando tempo médio de seguimento de 9,86 anos entre exposição e desfecho. O risco relativo encontrado no modelo de efeitos aleatórios foi de 1,81 (intervalo de confiança 1,52-2,16) para desenvolver DRC nos obesos em comparação aos não portadores de obesidade. O resultado dessa metanálise confirmou o risco elevado (1,81) de um portador de obesidade evoluir para DRC e motivou a elaboração do Guia de recomendações para as linhas de cuidado da obesidade e doença renal crônica dos hospitais da rede EBSEH, utilizando as evidências encontradas na revisão sistemática para a estruturação do fluxograma.

Palavras-chave: Obesidade. Insuficiência Renal Crônica. Albuminúria.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is one of the main chronic diseases affecting the people around the world, mainly because its high prevalence and increasing morbidity. Similarly, obesity brings interest of the scientific community, directly or indirectly, due to make part in the major causes of cardiovascular disease mortality, and its number is compatible with pandemic diseases. Obesity acting as a trigger for renal injury is still a contemporary concept and there are few publications in the literature with this relationship. This fact is the reason of the present survey. This study is a systematic review and meta-analysis, through the search of 10 databases for articles with prospective or retrospective cohort methodology, with no restriction on publication language, including obese adults without previous renal impairment, that progressed to CKD (diagnosed by estimated glomerular filtration rate below 60mL/min/1.73m²) over the follow-up period. We used the program R, meta command, for data analysis. After the first survey and the duplicate withdrawal, the results showed 5431 studies submitted to the following phases of the systematic review, remaining 21 articles for the data analysis. The meta-analysis included 3,504,303 patients; 521,216 in the group exposed to obesity, with an average follow-up time of 9.86 years between exposure and outcome. The relative risk in the random effects model was 1.81 (confidence interval 1.52-2.16) to develop CKD in the obese group. The result of this meta-analysis confirmed the high risk (1.81) of an obese patient to progress to CKD and motivated the Guideline for obesity and chronic kidney disease in the hospital care lines inside the EBSERH network, embasing with the evidence found in the systematic review for flowchart conclusion.

Keywords: Obesity. Chronic Kidney Failure. Albuminuria

Sumário

1. INTRODUÇÃO	13
1.1. Conceito e epidemiologia da doença renal crônica	13
1.2. A obesidade: epidemiologia, diagnóstico e classificação	13
1.3. A etiologia da obesidade e suas comorbidades	14
1.4. Obesidade e sua interrelação com doença renal crônica.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1. Fatores de risco para o desenvolvimento e a evolução da DRC.....	15
2.2. Definição do IMC como índice diagnóstico da obesidade	16
2.3. A influência da obesidade nos diferentes estágios da doença renal crônica	16
2.4. Fisiopatologia da lesão renal motivada pela obesidade	17
2.5. Perspectivas de ação e prevenção da lesão renal relacionada à obesidade	19
2.6. Revisões sistemáticas com temas afins na literatura	19
3. JUSTIFICATIVA	19
4. OBJETIVOS	21
4.1 Objetivo Geral	21
4.2 Objetivos Específicos	21
5. MÉTODO	22
5.1 Revisão Sistemática	22
5.2 Metanálise	22
5.3 Estudos Observacionais.....	23
5.4 Critérios de Elegibilidade.....	23
5.5 Cadastro no PROSPERO.....	25
5.6 Registro na Plataforma Brasil e submissão ao Comitê de Ética da instituição....	25
5.7 Parametrização da busca adotada para o estudo	26
5.8 Gerenciador de referências	26
5.9 Revisão pareada dos artigos – triagem e avaliação de qualidade das evidências	27
5.10 Estratégias e recursos para a elaboração do Guia como produto.....	27
6. PRODUTOS DA DISSERTAÇÃO	27
6.1 Artigo de pesquisa com revisão sistemática e metanálise acerca da obesidade como fator preditor para a doença renal crônica	28
6.2 Guia de recomendações para as linhas de cuidados da obesidade e doença renal crônica.....	28
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
8. REFERÊNCIAS	31

APÊNDICES	36
ARTIGO	36
GUIA DE RECOMENDAÇÕES PARA AS LINHAS DE CUIDADOS DA OBESIDADE E DOENÇA RENAL CRÔNICA	70
1. Apresentação	70
2. Objetivos	70
3. Estruturação dos dados.....	70
4. Fluxograma de processos	73
5. Referências	75

1. INTRODUÇÃO

1.1. Conceito e epidemiologia da doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC) consiste em lesão renal com perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina) (ROMÃO JÚNIOR, 2004).

É uma das principais patologias crônicas que acomete a população mundial, merecendo atenção nos âmbitos preventivo e assistencial dos diversos níveis dos serviços de saúde, tanto considerando a sua elevada prevalência quanto a sua crescente morbidade. Nos Estados Unidos, segundo a *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), os casos novos de DRC duplicaram entre os maiores de 65 anos entre os anos de 2000 e 2008. A prevalência de doença renal crônica em pessoas com mais de 60 anos passou de 18,8% em 2003 para 24,5% em 2006, em dados daquele órgão.

A Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em seu censo de diálise do ano de 2018, cita a existência de 49.216 pacientes em 288 unidades de diálise do Brasil que responderam ao questionário, sendo o Sistema Único de Saúde (SUS) a fonte pagadora responsável por 84% desses tratamentos de alta complexidade, o que dimensiona o impacto financeiro desse custeio para a sociedade (SBN, 2018).

1.2. A obesidade: epidemiologia, diagnóstico e classificação

A obesidade é, frequentemente, definida como uma condição de acúmulo anormal e excessivo de gordura no tecido adiposo em uma extensão que pode prejudicar o estado geral de saúde (GARROW, 1988).

Uma pesquisa realizada em 195 países ao longo de 25 anos, demonstrou que ter um índice de massa corporal compatível com obesidade foi responsável por 4,0 milhões de mortes no período do estudo, sendo dois terços desse total relacionados a alguma doença cardiovascular associada ou decorrente dessa condição de acúmulo da gordura corporal (GBD, 2017).

Dentre as alternativas para diagnosticar a condição de obesidade, a mais tradicional medida da adiposidade corporal é o cálculo do peso isolado ou do peso ajustado para a altura (índice de massa corporal – IMC) (ABESO, 2016):

Índice de massa corporal = Peso (em Kg) / Altura (em metros) ao quadrado

Tabela 1 - Classificação conforme índice de massa corporal

ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (kg/m²)	CLASSIFICAÇÃO
Abaixo de 18,5	Baixo peso
18,5 a 24,9	Normal
25 a 29,9	Sobrepeso
30 a 34,9	Obesidade grau I
35 a 39,9	Obesidade grau II
Igual ou acima de 40	Obesidade grau III (obesidade mórbida)

Fonte: World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 1999

A tabela apresentada acima é uma classificação adaptada pela Organização Mundial de Saúde, considerando-se pessoas adultas e descendentes de europeus, sendo este o mesmo padrão adotado no Brasil.

Para os países asiáticos, os pontos de corte adotados são: abaixo de 18,5 kg/m² para baixo peso; 18,5-22,9 para peso normal; 23-27,5 para maior risco (o correspondente a sobrepeso); e >27,5 para alto risco equivalente ao parâmetro ocidental para obesidade (ISEKI et al, 2004), (MATSUZAWA e TOKUNAGA, 1990; WHO, 1999).

Vale citar ainda que essa adaptação nos países da Ásia ainda pode sofrer interferência das associações médicas nacionais com níveis de obesidade iniciando-se em IMC acima de 25 para fins de cuidados de saúde e em pesquisas desenvolvidas naquela região geográfica (BEI-FAN, 2002).

1.3. A etiologia da obesidade e suas comorbidades

Os elementos causais envolvidos na origem da obesidade vão daqueles de caráter genético e ambiental, incluindo estilo e hábitos de vida, e finalizando por fatores emocionais de cada indivíduo.

É fundamental o conhecimento das comorbidades satélites para a identificação precoce e avaliação de risco, a fim de que intervenções possam ser efetivadas para minimizar danos e reduzir a mortalidade.

Entre as principais comorbidades, podemos citar (EDNA e CREMESP, [s.d.]): síndrome metabólica – grupo de fatores de risco cardiometabólico que incluem a obesidade abdominal e a hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença cardiovascular, doenças respiratórias, doenças do aparelho digestivo, doenças

psiquiátricas, neoplasias, osteoartrose e nefropatias (objeto desse estudo, a obesidade está relacionada com o surgimento de glomerulopatias, disfunção renal crônica e hipertensão renovascular, por mecanismos a serem discutidos ao longo da presente dissertação).

1.4. Obesidade e sua interrelação com doença renal crônica

A obesidade atua por diferentes caminhos e mecanismos para o desenvolvimento da DRC; seja de modo indireto por mediar o surgimento e agravamento do diabetes mellitus e da hipertensão arterial sistêmica (que são as 02 maiores causas de insuficiência renal crônica), seja de modo direto por cursar com alterações estruturais ou inflamatórias (WICKMAN e KRAMER, 2013), discutidas nos tópicos seguintes.

A EBSEH, enquanto participe na gestão de hospitais universitários, tem a missão de promover o cuidado dos portadores de doenças crônicas através de suas linhas de atenção à saúde, devendo promover medidas que visem à prevenção e redução do agravamento dessas patologias, portanto, a abordagem do binômio obesidade-doença renal crônica está amplamente relacionada com a sua atividade e torna imperiosa a busca por evidências que auxiliem na assistências à saúde. Nesse cenário, a elaboração de um guia de Recomendações para as linhas de cuidados tem uma aplicação bastante concreta, ressaltando a importância desse estudo.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Fatores de risco para o desenvolvimento e a evolução da DRC

Os fatores de risco primordiais para que haja o desenvolvimento da DRC podem ser categorizados em dois grandes grupos: (a)relacionados a condições sócio-ambientais e (b)vinculados a alterações da homeostase orgânica.

Assim, no primeiro grupo, o nível educacional ganha destaque por possuir uma ascendência sobre os demais quando abordamos a ideia do cuidado geral com a saúde; ao passo que, no segundo grupo, a obesidade, o diabetes mellitus, a hipertensão arterial sistêmica e a síndrome metabólica dividem a responsabilidade na evolução para a insuficiência renal crônica (VINHAS et al, 2011).

2.2. Definição do IMC como índice diagnóstico da obesidade

O IMC é o cálculo mais usado para avaliação da adiposidade corporal, com difusão mundial e variação regional apenas em termos de parâmetros de limites máximo e mínimo quanto à determinação de magreza e obesidade.

É considerado um bom indicador, mas não totalmente correlacionado com a gordura corporal, pois não distingue massa gordurosa de massa magra, podendo ser menos preciso em indivíduos mais idosos, em decorrência da menor massa magra nessa idade (ABESO, 2016).

2.3. A influência da obesidade nos diferentes estágios da doença renal crônica

2.3.1 Glomerulopatia da obesidade:

Uma das apresentações possíveis para o comprometimento renal relacionado à obesidade é a glomerulopatia, sendo uma proteinúria discreta a primeira manifestação, a despeito da perda inicial de função.

Apresentada na literatura como a lesão histológica característica da glomerulopatia relacionada à obesidade, a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) com glomerulomegalia pode vir associada ou não à uma fibrose intersticial ao exame microscópico, o que estaria correlacionado com uma leve perda de função renal (SHEN et al, 2010).

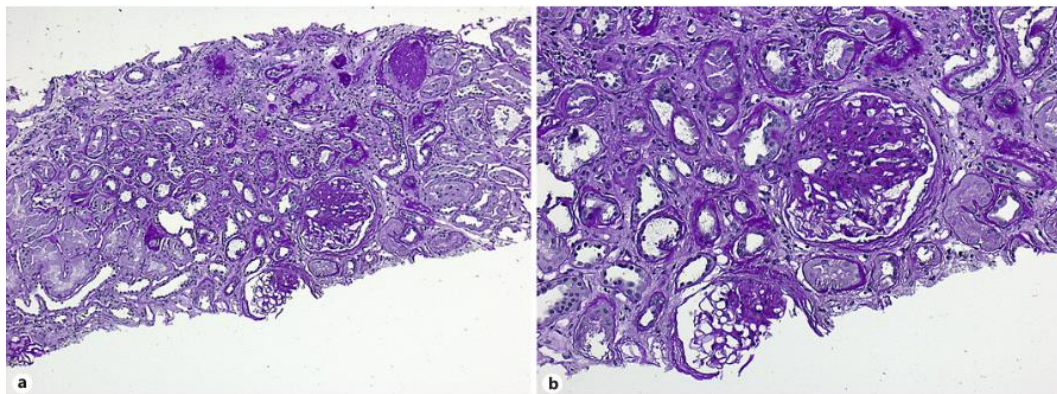


Figura 1 - (a) Glomeruloesclerose focal e segmentar proeminente; (b) Glomeruloesclerose segmentar e focal com severa fibrose tubulointerstitial (reproduzido de GBD, 2017)

De modo sumário, as evidências demonstram que essas alterações glomerulares acometeriam pacientes mais idosos, cursariam com uma baixa incidência de síndrome nefrótica, evolução mais indolente, consistente presença de

glomerulomegalia e uma fusão mais amena dos processos podocitários (KAMBHAM et al, 2001).

2.3.2 Doença Renal Crônica:

A literatura apresenta uma metanálise que abordou a relação da obesidade com disfunção renal, considerando o ambiente metabólico do indivíduo (ZHANG et al, 2015), realizando uma revisão sistemática com dados de 11 estudos observacionais, incluindo estudos transversais e longitudinais, que totalizaram 181505 participantes (14787 originários de estudos transversais e 166718, de estudos longitudinais). A busca foi realizada em 03 bases de pesquisa e houve a exclusão de estudos retrospectivos. Encontraram um resultado que evidenciava um risco elevado para DRC, nos indivíduos com estado metabólico anormal, independentemente do seu IMC; ao passo que, nos participantes com estado metabólico normal, o risco para a DRC aumentava progressivamente com o incremento do IMC e os obesos possuíam um risco ainda mais elevado e considerável.

2.4. Fisiopatologia da lesão renal motivada pela obesidade

2.4.1. Componente Vascular:

Pesquisas em modelos animais demonstraram a influência da obesidade visceral (abdominal) no desenvolvimento da lesão renal mediada por injúria vascular.

Isso ocorreria devido à compressão física causada pela gordura abdominal sobre os rins, mais precisamente nas artérias renais e em pedículos vasculares, causando um estado de hipoperfusão. O mecanismo contrarregulatório acionado seria o estímulo ao sistema nervoso simpático e a maior secreção hormonal pelo sistema renina-angiotensina (RITZ e KOLEGANOVA, 2009).

Conseqüentemente, haveria maior retenção de sódio e água, vasodilatação preglomerular com hiperfiltração e hipertrofia dos glomérulos, culminando em uma esclerose glomerular e redução de massa renal.

2.4.2. Componente Inflamatório:

Nessa abordagem da inflamação como participante na fisiopatologia entre obesidade e insuficiência renal crônica, cumpre citar que o tecido adiposo visceral,

caracterizado pela franca obesidade abdominal, é um fator ativador de citocinas inflamatórias, adipocinas, leptina e visfatina, sendo também rico em macrófagos ativados (ARNER, 2007).

O mecanismo de *downregulation* da adiponectina (ativado pela obesidade) contribui para lesões renais hemodinâmicas e estruturais que evoluem para a microinflamação e o estresse oxidativo (GBD, 2017).

2.4.3. Componente Hormonal:

Além da ativação do sistema renina-angiotensina citado no tópico do componente vascular, há também o desenvolvimento de resistência à insulina com hiperinsulinemia associada causada pela obesidade.

Esse distúrbio dos níveis de insulina cursa com retenção de sódio, estresse oxidativo, aumento de pressão intraglomerular e hiperfiltração, resultando em injúria tubular com fibrose intersticial e glomeruloesclerose que são fatores contribuintes para a disfunção renal crônica (ZOCCALI, 2009).

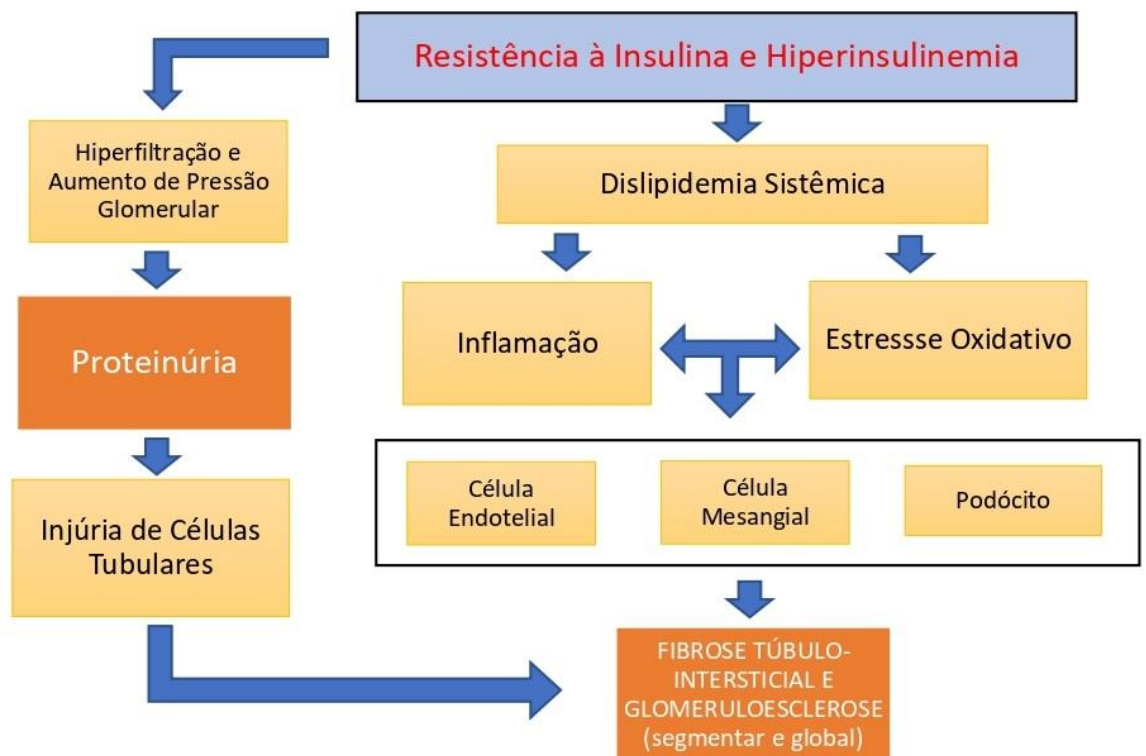


Figura 2 - Mecanismos da lesão renal pelo componente hormonal (adaptado de Zoccali, 2009)

2.5. Perspectivas de ação e prevenção da lesão renal relacionada à obesidade

Ao buscarmos medidas de prevenção da lesão renal, o foco prioritário deve ser o controle do ganho ponderal, tanto pela estabilização do aumento de peso quanto pela efetiva perda de tecido adiposo.

Dentre as ações primárias de intervenção, incluímos a educação continuada voltada para o condicionamento alimentar e o treinamento físico, assim como o manejo do estresse.

As ações de diagnóstico e rastreamento podem ser aplicadas através de um exame físico direcionado, incluindo as medições de peso e altura para o cálculo do IMC, além da dosagem laboratorial dos níveis de creatinina e fita reagente de urina para a busca por proteinúria.

Ao considerarmos os efeitos que o controle da obesidade possa provocar na função renal, deve-se valorizar não somente a prevenção da perda de função renal, mas também a possibilidade de se reduzir a velocidade de queda da filtração glomerular

2.6. Revisões sistemáticas com temas afins na literatura

A revisão da literatura demonstra não existirem revisões sistemáticas ou metanálises com parâmetros semelhantes aos propostos pelo presente trabalho. Os principais pontos de divergência com outros estudos (GAROFALO et al., 2017) residem na limitação de bases pesquisadas, inclusão de estudos com outros delineamentos, desfechos combinados com o estado metabólico atual ou obesidade diagnosticada por outros meios como a relação cintura-quadril.

3. JUSTIFICATIVA

A abordagem das epidemiologias da obesidade e da doença renal crônica nos tópicos anteriores trouxe a visão da importância do problema, considerando os vários aspectos tais como o número de pessoas acometidas ao ano, grau de incapacidade e morbidade, prevalência crescente de acordo com o envelhecimento populacional e o custo financeiro do tratamento.

A obesidade atuando como fator de risco principal na lesão renal ainda é um conceito contemporâneo e com publicações escassas na literatura, mas que tem

despertado preocupação nas sociedades das especialidades, haja vista ter sido o tema escolhido para a campanha do Dia Mundial do Rim em 2017: “Doença Renal e Obesidade – Estilo de vida saudável para rins saudáveis”; essa constatação incentiva o desenvolvimento de novos estudos sobre essa relação.

Em uma breve observação dos artigos disponíveis na literatura acerca do tema, observamos que existem trabalhos isolados e com diferentes desenhos (desde estudos observacionais transversais até as coortes) que investigaram o comportamento dessa associação, por vezes sob a interferência da síndrome metabólica; em asiáticos, europeus ou norte-americanos, mas uma compilação desses dados que incluía as publicações da América Latina e traga um conhecimento com maior nível de confiabilidade ainda não está acessível.

Outro tópico a se somar na justificativa do presente trabalho é o fato de que os mecanismos envolvidos na gênese das lesões renais relacionadas à obesidade ainda não estão bem esclarecidos, com hipóteses relacionadas às alterações hemodinâmicas, inflamatórias e metabólicas em seu contexto; portanto, quanto mais evidências surgirem para auxiliar esse entendimento, mais alternativas estarão disponíveis para o seu enfrentamento.

Em nosso país, o Sistema Único de Saúde custeia cerca de 84% do tratamento com a terapia renal substitutiva, direcionando uma parcela do financiamento da saúde para essa área, além do impacto financeiro não mensurado causado pela morbidade e incapacidade associada a essas patologias.

Uma consulta às diretrizes clínicas e linhas de cuidados do Ministério da Saúde para o portador de Doença Renal Crônica (BRASIL, 2014) e para o portador de Obesidade, permite observar que não há uma articulação entre elas, o que poderia gerar maior dispêndio de recursos humanos e financeiros para a sua concretização e ainda assim a eficácia de atividades isoladas seria alvo de contestação. Esse óbice também é um fator motivador adicional para buscarmos evidências acerca da abordagem conjunta para o binômio obesidade-rim.

O argumento vinculado ao produto dessa dissertação reside na abordagem do tema junto aos Hospitais Universitários. Esses Hospitais são componentes de grande importância para os elos do Sistema Único de Saúde, uma vez que integram a ponta com maior complexidade de um sistema hierarquizado e possuem interface direta com os Ministérios da Saúde e Ministério da Educação.

As terapias que envolvem o tratamento da insuficiência renal crônica e suas comorbidades são caracterizadas por sua complexidade, cumprindo citar o transplante renal, a diálise peritoneal e hemodiálise, além das cirurgias e internações em unidade de tratamento intensivo quando necessárias. Então, por relacionarmos a complexidade dos tratamentos da IRC com a característica dos Hospitais Universitários, compreendemos por que esse é um tema afim a essas unidades.

A Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, que atua na gestão de 50 Hospitais Universitários no país, possui em sua estrutura de governança a gerência de atenção à saúde com a **DIVISÃO DE GESTÃO DO CUIDADO**. Reside nessa divisão a responsabilidade pela implantação das linhas de cuidados nos Hospitais da rede (BRASIL, 2013) e o monitoramento dos núcleos de segurança do paciente.

Em busca das melhores evidências científicas, essa revisão sistemática com metanálise se propôs a avaliar a correlação da obesidade com a disfunção renal crônica para fins de elaborar como produto um **GUIA DE RECOMENDAÇÕES** que possa ser aplicado na linha de cuidado para os pacientes portadores de obesidade e doença renal crônica atendidos nos Hospitais Universitários da rede EBSEH.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Investigar a obesidade, aferida pelo índice de massa corporal, como fator preditor para o desenvolvimento da insuficiência renal crônica na população adulta em geral.

4.2 Objetivos Específicos

- Estratificar risco por grupos de faixa etária e índice de massa corporal com a evolução para insuficiência renal crônica;
- Elaborar um Guia de recomendações para as linhas de cuidados da obesidade e DRC nos hospitais universitários da rede EBSEH, com inclusão das conclusões e medidas de controle.

5. MÉTODO

O presente estudo consiste na realização de uma revisão sistemática da literatura com metanálise dos dados encontrados, sendo o objeto a correlação entre obesidade como preditor e a insuficiência renal crônica como evento de desfecho e elaboração de um Guia de Recomendações.

5.1 Revisão Sistemática

A Revisão Sistemática utiliza um processo abrangente de revisão da literatura, sintetizando o conjunto de evidências disponíveis, para obter uma visão geral sobre determinada questão de pesquisa (BRASIL, 2014).

Com a importância cada vez maior do advento da Medicina baseada em evidência, bem como a necessidade para respostas rápidas a questões clínicas iminentes, as Revisões Sistemáticas tem ganhado importância crescente no meio acadêmico.

As suas principais características são a definição de uma questão clínica objetiva, delimitação da população do estudo, exposição e desfecho de interesse, busca em diversas bases de dados, critérios bem definidos de inclusão e exclusão de estudos, avaliação metodológica da qualidade dos estudos selecionados e a sumarização dos resultados que, quando quantitativos, podem ser expressos por metanálises.

Quando discutimos os requisitos necessários para garantir a validade dos dados de uma revisão sistemática, a realização de análises de subgrupos ou de sensibilidade tem o poder de identificar ou isolar os fatores de confusão em potencial.

5.2 Metanálise

A Metanálise pode ser definida como um processo de análise estatística que sumariza as medidas de associação de dois ou mais estudos independentes, gerando uma única medida de associação.

Considerando os vieses inerentes às análises dos estudos observacionais, sejam eles a heterogeneidade clínica ou estatística, o aumento do tamanho da amostra é uma meta almejada para a obtenção de medidas mais precisas da associação entre o fator de exposição e o desfecho.

5.3 Estudos Observacionais

Os estudos observacionais de coorte prospectiva ou retrospectiva são as ferramentas mais adequadas quando o objeto da pesquisa é avaliar a correlação se uma determinada exposição resultará em um desfecho de interesse clínico.

Ressalta-se ainda que os estudos de caso-controle também intencionam investigar a relação exposição-desfecho, utilizando uma metodologia distinta da condução das coortes e mais sujeitos a vieses que as coortes.

5.4 Critérios de Elegibilidade

5.4.1 Tipos de estudos e período de publicação

Os critérios de elegibilidade para a inclusão nessa metanálise foram estudos observacionais de coorte prospectiva ou retrospectiva como delineamento de sua metodologia, sem limitações quanto à sua data de publicação.

5.4.2 População-alvo incluída no estudo

Adultos portadores de obesidade como fator de exposição e com função renal normal ao início do período de seguimento do estudo, que evoluíram para um desfecho de doença renal crônica ao término da pesquisa.

Como fatores de exclusão: (1) Artigos que incluíram pacientes submetidos à terapia substitutiva renal (hemodiálise ou diálise peritoneal) prévia ao estudo, (2) Estudos que descreviam a ocorrência de tratamento de cirurgia bariátrica para a obesidade em paralelo aos protocolos dos estudo para a insuficiência renal crônica e; (3) Pacientes que receberam transplante, antes ou durante o período do estudo.

5.4.3 Fator de exposição em estudo

A presente análise define como fator de exposição pesquisado a presença da obesidade confirmada pelo cálculo do índice de massa corporal conforme fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso} / \text{altura elevada ao quadrado}$$

IMC = Índice de massa corporal; Peso = Em quilogramas; Altura = Em metros (fração)

A classificação utilizada nesta metanálise está de acordo com o recomendado pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1999), mas inclui uma subdivisão adicional no nível de IMC 35-39,9, em reconhecimento ao fato de que as opções de manejo da obesidade diferem em IMC acima de 35.

Houve ainda uma incorporação dos limites regionais de IMC estabelecidos para a população, em especial para os países asiáticos, presentes em várias publicações (BEI-FAN, 2002) e (MATSUZAWA e TOKUNAGA, 1990); e referendados também em relatório da WHO.

5.4.4 Equações de filtração glomerular, estadiamento da DRC e desfecho alvo definidos para o presente estudo

A taxa de filtração glomerular (TFG) é a medida da depuração de uma substância que é filtrada livremente pelos glomérulos e não sofre reabsorção ou secreção tubular, por isso é considerada a medida padrão da avaliação da função renal (NEUMA e BRITO, 2016).

Encontradas nos artigos as equações de Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) e a Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) para adultos.

A partir dessas fórmulas, é possível estabelecer um estadiamento da insuficiência renal conforme a filtração glomerular estimada (ROMÃO JUNIOR, 2004), permitindo prever comorbidades, atuar na prevenção e projetar o prognóstico esperado para o paciente.

Na realidade da região sul do Brasil, a literatura demonstra que a fórmula CKD-EPI apresenta ganhos de precisão na estimativa da filtração glomerular, quando comparada com a equação MDRD; principalmente reduzindo a superestimação da TFG promovida pelo MDRD nos intervalos mais baixos de função renal (VERONESE et al, 2014).

Os estágios de insuficiência renal crônica, com os seus respectivos ritmos de filtração, classificam-se conforme descritos em Tabela 2:

Tabela 2 - Estágios de insuficiência renal crônica conforme ritmo de filtração glomerular (mL/min/1,73m²) - Fonte: Romão Junior, 2004.

Estágio	Filtração Glomerular (mL/min/1,73m²)	Estágio de Insuficiência Renal Crônica
0	> 90	Grupos de risco para DRC
1	> 90	Função renal normal
2	60 – 89	IRC leve
3	30 – 59	IRC moderada
4	15 – 29	IRC severa
5	< 15	IRC terminal ou dialítica

É considerado portador de DRC o indivíduo que, independentemente da causa, apresente uma TFG, estimada por qualquer dos métodos citados anteriormente, abaixo de 60mL/min/1,73m², o que caracterizaria um diagnóstico mínimo de estágio 03 da DRC (BRASIL, 2014).

O desfecho primário estudado nesta metanálise é o diagnóstico de insuficiência renal crônica, estabelecido pela estimativa da taxa de filtração glomerular abaixo de 60mL/min/1,73m² ao final do estudo, enquanto o desfecho secundário é a presença de microalbuminúria com níveis acima de 300mg/24h e elevação da relação albumina/creatinina.

5.5 Cadastro no PROSPERO

A presente revisão foi registrada no PROSPERO sob o número PROSPERO 2018 CRD42018091865, estando o protocolo e metodologia acessível no link: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018091865

5.6 Registro na Plataforma Brasil e submissão ao Comitê de Ética da instituição

O projeto foi registrado na Plataforma Brasil sob o número CAAE 81020017.2.0000.5327 com o título “Obesidade como fator preditor para doença renal crônica: Revisão Sistemática e Metanálise”.

Apreciado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e parecer de aprovação sob o número 2.455.676.

O projeto também foi cadastrado no sistema WebGPPG sob o número **170667**, resultando no parecer de aprovação pela Comissão Científica do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA.

5.7 Parametrização da busca adotada para o estudo

Os termos foram, prioritariamente, representativos dos descritores de assunto da base de dados pesquisada conforme suas características e mecanismos de busca.

5.7.1 Bases de dados e fontes pesquisadas para a revisão sistemática

Realizou-se uma pesquisa nas 10 maiores bases de dados (PubMed Medline, Biblioteca Virtual em Saúde, LILACS, Web of Science, Google Academics, Scopus, The Cochrane Library, Ovid, Scielo e ProQuest) que continham estudos e artigos da área de saúde e ainda que contemplassem os requisitos em destaque no projeto dessa revisão.

Ressalta-se ainda que foram analisadas fontes de dados de meio físico, referências bibliográficas dos estudos científicos de referência para a pesquisa e ainda o banco de teses da Universidade de São Paulo.

5.7.2 Termos de busca: DeCS e MESH

Devido à imensa quantidade de estudos científicos publicados e às várias bases de pesquisa existentes, torna-se necessário a definição de termos que facilitem o encontro de artigos com os assuntos de interesse, bem como possibilitem a organização desse conhecimento.

Exemplos dessa terminologia única de indexação dos artigos são os DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e os MeSH (Medical Subject Headings) utilizados em bases como a BVS, LILACS e PubMed/Medline.

5.8 Gerenciador de referências

Utilizado como gerenciador de referências o software Mendeley na versão Desktop 1.19.3 com o objetivo de armazenar as referências encontradas nas bases de dados, realizar o cruzamento das informações e promover a exclusão dos trabalhos em duplicata.

5.9 Revisão pareada dos artigos – triagem e avaliação de qualidade das evidências

Seguindo os parâmetros de qualidade definidos para a elaboração de revisões sistemáticas e metanálises da escala AMSTAR (SHEA et al., 2007) , houve o pareamento da revisão dos artigos com a análise por 02 pesquisadores independentes nas seguintes fases:

- Revisão de título e resumo dos artigos encontrados nas bases de pesquisa com o objetivo de selecionar os estudos adequados aos parâmetros estabelecidos para a revisão;
- Leitura do artigo completo, dentre aqueles selecionados na fase anterior de revisão de título e resumo, para a confirmação de compatibilidade do desenho, metodologia e desfecho com o alvo desta revisão;
- Análise da qualidade dos estudos incluídos para a revisão sistemática e metanálise com a aplicação da escala Newcastle-Ottawa de qualidade metodológica.

Eventuais divergências de interpretação dos pesquisadores eram submetidas à discussão conjunta dos motivos para o alcance de um consenso.

5.10 Estratégias e recursos para a elaboração do Guia como produto

Na estrutura do Guia de Recomendações, foram utilizados os mesmos critérios de inclusão e exclusão, parametrizados para a busca pelos artigos, como critérios de elegibilidade para a aplicação deste Guia. Para a definição dos exames que fariam parte da triagem laboratorial e de quais seriam as recomendações finais, recorreu-se às evidências encontradas nos artigos integrantes da revisão sistemática que traziam delimitações com elevado nível de afinidade entre si.

6. PRODUTOS DA DISSERTAÇÃO

Como resultados deste projeto desenvolveram-se os seguintes produtos profissionais: (1) Artigo de pesquisa com revisão sistemática e metanálise acerca da obesidade como fator preditor para a doença renal crônica e (2) Guia de recomendações para as linhas de cuidados da obesidade e doença renal crônica.

6.1 Artigo de pesquisa com revisão sistemática e metanálise acerca da obesidade como fator preditor para a doença renal crônica

6.1.1 Descrição

O artigo é uma pesquisa com desenho de revisão sistemática e metanálise acerca da obesidade como fator preditor para a doença renal crônica, sendo realizada ampla revisão da literatura abrangendo 10 bases de dados em busca de evidências que avaliem essa associação e possibilitem a extração de dados para a metanálise.

6.1.2 Aplicabilidade do produto

O estudo é aplicável para a difusão do conhecimento aos profissionais de saúde envolvidos no cuidado dos portadores de obesidade e insuficiência renal crônica, principalmente por trazer informações com nível de evidência elevado de um modo racional e sumarizado em suas conclusões.

6.1.3 Inserção social

A produção científica tem a característica social de difusão do conhecimento e estímulo à propagação da pesquisa clínica.

Considerando o cerne do artigo na abordagem de patologias crônicas de amplo acometimento na população, cumpre função social mais abrangente com impacto na prevenção da morbidade e auxílio no manejo diagnóstico.

6.2 Guia de recomendações para as linhas de cuidados da obesidade e doença renal crônica

6.2.1 Descrição

O Guia de Recomendações foi desenvolvido para oferecer uma síntese com evidências (2A) disponíveis na literatura para o manejo dos portadores de obesidade na prevenção e redução do seu risco de desenvolver doença renal crônica. Objetivou ser de fácil consulta e adequado à utilização nos serviços de saúde.

6.2.2 Aplicabilidade do produto

O Guia de Recomendações tem o objetivo de fornecer dados e ferramentas para auxiliar as linhas de cuidado dos portadores de obesidade e DRC atendidos nos Hospitais da rede EBSEH, pelo fortalecimento de suas ações.

Devido às características do atendimento de elevada complexidade existente nos Hospitais Universitários, todas as iniciativas que visam detectar e reduzir o impacto da doença renal crônica sobre o estado de saúde estarão adequadas à política de redução de internações hospitalares e necessidade de terapia substitutiva renal.

A aplicação deste Guia poderá ocorrer nas dependências dos Hospitais Universitários da rede EBSEH, tanto na área destinada aos atendimentos ambulatoriais como auxílio no manejo e verificação das medidas adicionais a serem adotadas para os portadores de obesidade e doença renal crônica; quanto na internação hospitalar, como fator de triagem complementar do risco do paciente, possibilitando o seu encaminhamento para serviços especializados e de referência após a alta hospitalar.

Outro ponto de extrema relevância em um contexto de hospital universitário é a formação técnica do médico residente e, desse modo, o Guia de Recomendações traz um fluxograma de atendimento e triagem dos pacientes de maior risco para DRC de um modo prático e com alto nível de evidência, facilitando o seu manejo e atendimento pelos médicos residentes da instituição.

6.2.3 Inserção social

A elaboração do Guia contempla o objetivo de produzir um material com um significativo nível de evidência, contribuindo para o aperfeiçoamento da prática clínica, e que é capaz de auxiliar no cuidado de doenças crônicas com elevada prevalência na população e impacto nos custos do sistema único de saúde; ressaltando assim, a sua aplicabilidade e no contexto social.

Ressalta-se ainda que a abordagem na prevenção da doença renal crônica repercute diretamente na assistência à parcela da população mais vulnerável do ponto de vista social, pois é esse o estrato mais afetado pelas complicações da disfunção renal, principalmente quando há a necessidade de diálise.

Ao considerarmos o ganho que o Guia de Recomendações pode trazer para a formação e o ensino dos médicos residentes, o componente social ganha ainda mais destaque na avaliação geral de seu valor institucional.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de estratégias de revisão sistemática e metanálise para o desenvolvimento de pesquisas clínicas é uma metodologia ainda pouco frequente, quando comparada com os ensaios clínicos ou estudos de coorte, mas prova ser de excelente efetividade ao proporcionar fortes evidências em suas conclusões.

Na avaliação pormenorizada dos achados, o aprendizado sobre a relação entre obesidade e insuficiência renal crônica trouxe à luz algumas evidências e práticas que são possíveis de replicação no cuidado diário ao paciente.

Dentre elas, podemos citar a validade de se utilizar o índice de massa corporal como um método de fácil manejo e aplicabilidade, bastante útil na triagem de risco da obesidade para a IRC.

Cumprir relatar ainda que o impacto da obesidade no desenvolvimento da disfunção renal crônica apresenta risco elevado tanto nos pacientes com faixas etárias mais elevadas quanto naqueles mais jovens, esse fato direciona para a interpretação de que o tempo de exposição à obesidade não seria o fator mais determinante no curso para a DRC e abre possibilidades para a elaboração de novas orientações para as políticas de saúde.

Durante todo o período destinado à execução do projeto, houve a preocupação de se buscar um produto do estudo que fosse aplicável, de fácil manuseio, relacionado a um problema observado no cotidiano, com inovação na sua abordagem e ainda de utilidade para as linhas de cuidado da atenção à saúde na rede EBSEH (BRASIL, 2013).

O resultado obtido na Metanálise com a confirmação do risco de desenvolvimento da disfunção renal crônica pela obesidade trouxe evidências para a elaboração deste Guia, confirmando o respaldo na literatura para o problema em estudo. Por sua vez, a base para a estrutura do Guia foram os dados encontrados na revisão sistemática dos artigos, uma vez que, os critérios de inclusão na pesquisa constituíram a elegibilidade para a aplicação do Guia, os exames sugeridos para a

triagem de risco foram os constantes dos trabalhos científicos incluídos na revisão e as recomendações tiveram suas bases nas conclusões finais desses artigos.

No tocante à aplicabilidade, é possível enumerarmos o auxílio na triagem e encaminhamento dos casos de risco para o atendimento referenciado, a contribuição para a formação técnica do médico residente, a atenção ao manejo dos casos de doença renal crônica na alta complexidade dos Hospitais Universitários e a orientação às linhas de cuidado para portadores de obesidade e insuficiência renal crônica na rede EBSEH.

Por fim, entendemos que esse estudo cumpriu com os objetivos a que se propôs, pois realizou a investigação da relação entre obesidade e insuficiência renal crônica na população adulta com a busca pelas melhores evidências disponíveis na literatura; analisou os subgrupos por faixa etária na avaliação do risco para IRC e finalizou com a elaboração do Guia para as linhas de cuidado dessas patologias, constituindo uma ferramenta de auxílio para o manejo dos pacientes atendidos nos Hospitais Universitários da rede EBSEH.

8. REFERÊNCIAS

ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. **ABESO 2016**, 4.ed .

ARNER P. Introduction: the inflammation orchestra in adipose tissue. **J Intern Med.**, 262:404-7, 2007.

BEI-FAN, Z. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults : study on optimal cut-off points of body. **Asia Pacific journal of clinical nutrition**, v. 11, p. S685–S693, 2002.

BRASIL. **Ministério da Educação**. Estrutura organizacional dos hospitais sob gestão da EBSEH: Diretrizes técnicas. 2013.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Coordenação de Pesquisa Clínica. Plano de ação de Pesquisa Clínica no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 09 p.

_____. Diretrizes Clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica no Sistema Único de Saúde. **Ministério Da Saúde**, n. 1, p. 1–37, 2014.

CAO, X.; ZHOU, J.; YUAN, H.; WU, L.; CHEN, Z. Chronic kidney disease among overweight and obesity with and without metabolic syndrome in an urban Chinese cohort Epidemiology and Health Outcomes. **BMC Nephrology**, v. 16, n. 1, p. 85, jun. 2015.

CHANG, A.; HORN, L. VAN; JACOBS, D. R. J.; LIU, K.; MUNTNER, P.; NEWSOME, B.; SHOHAM, D. A.; DURAZO-ARVIZU, R.; BIBBINS-DOMINGO, K.; REIS, J.; KRAMER, H. Lifestyle-related factors, obesity, and incident microalbuminuria: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 62, n. 2, p. 267–275, ago. 2013.

CHANG, Y. *et al.* Metabolically healthy obesity and development of chronic kidney disease: A cohort study. **Annals of Internal Medicine**, v. 164, n. 5, p. 305–312, mar. 2016.

EDNA, M.; CREMESP, M. Doenças Desencadeadas ou Agravadas pela Obesidade. [s.d.].

GAROFALO, C.; BORRELLI, S.; MINUTOLO, R.; CHIODINI, P.; NICOLA, L. DE; CONTE, G. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. **Kidney International**, v. 91, n. 5, p. 1224–1235, maio 2017.

GELBER, R. P.; KURTH, T.; KAUSZ, A. T.; MANSON, J. A. E.; BURING, J. E.; LEVEY, A. S.; GAZIANO, J. M. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 46, n. 5, p. 871–880, 2005.

GRUBBS, V.; LIN, F.; VITTINGHOFF, E.; SHLIPAK, M. G.; PERALTA, C. A.; BANSAL, N.; JACOBS, D. R.; SISCOVICK, D. S.; LEWIS, C. E.; BIBBINS-DOMINGO, K. Body mass index and early kidney function decline in young adults: a longitudinal analysis of the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 63, n. 4, p. 590–597, abr. 2014.

HASHIMOTO, Y. *et al.* Metabolically healthy obesity and risk of incident CKD. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 10, n. 4, p. 578–583, abr. 2015.

HERRINGTON, W. G.; SMITH, M.; BANKHEAD, C.; MATSUSHITA, K.; STEVENS, S.; HOLT, T.; HOBBS, F. D. R.; CORESH, J.; WOODWARD, M. Body-mass index and risk of advanced chronic kidney disease: Prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. **PloS one**, v. 12, n. 3, p. e0173515, 2017.

HSU, C.Y. *et al.* Body mass index and risk for end-stage renal disease. **Annals of internal medicine**, v. 144, n. 9, p. 700–702, maio 2006.

ISEKI, K.; IKEMIYA, Y.; KINJO, K.; INOUE, T.; ISEKI, C.; TAKISHITA, S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. **Kidney international**, v. 65, n. 5, p. 1870–1876, maio 2004.

JUNG, C. H.; LEE, M. J.; KANG, Y. M.; HWANG, J. Y.; KIM, E. H.; PARK, J.-Y.; KIM,

- H.-K.; LEE, W. J. The risk of chronic kidney disease in a metabolically healthy obese population. **Kidney international**, v. 88, n. 4, p. 843–850, out. 2015.
- JUNIOR, J. E. R. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, n. 1, p. 1–3, 2004.
- KAMBHAM, NEERAJA; MARKOWITZ, GLEN S.; VALERI, A. M. . ET AL. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. **Kidney international**, v. 59, p. 1498–1509, 2001.
- KOMURA, H.; NOMURA, I.; KITAMURA, K.; KUWASAKO, K.; KATO, J. Gender difference in relationship between body mass index and development of chronic kidney disease. **BMC research notes**, v. 6, p. 463, nov. 2013.
- LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data Data for Categorical of Observer Agreement The Measurement. v. 33, n. 1, p. 159–174, 2013.
- LEW, Q.-L. J.; JAFAR, T. H.; TALAEI, M.; JIN, A.; CHOW, K. Y.; YUAN, J.-M.; KOH, W.-P. Increased body mass index is a risk factor for end-stage renal disease in the Chinese Singapore population. **Kidney international**, v. 92, n. 4, p. 979–987, out. 2017.
- LIN, L.; PENG, K.; DU, R.; HUANG, X.; LU, J.; XU, Y.; XU, M.; CHEN, Y.; BI, Y.; WANG, W. Metabolically healthy obesity and incident chronic kidney disease: The role of systemic inflammation in a prospective study. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 25, n. 3, p. 634–641, mar. 2017.
- MATSUZAWA, Y.; TOKUNAGA, K. Simple estimation of ideal body weight from body mass index with the lowest morbidity. v. 10, p. 159–164, 1990.
- NAM, K. H. *et al.* Changes in obese metabolic phenotypes over time and risk of incident chronic kidney disease. **Diabetes Obes Metab**, 2018.
- NEUMA, T.; BRITO, D. S. Taxa de filtração glomerular estimada em adultos: características e limitações das equações utilizadas Glomerular filtration rate estimated in adults : characteristics and limitations of. 2016.
- NOMURA, I.; KATO, J.; KITAMURA, K. Association between body mass index and chronic kidney disease: A population-based, cross-sectional study of a Japanese community. **Vascular Health and Risk Management**, v. 5, p. 315–320, 2009.
- OLIVO, R. E. *et al.* Obesity and synergistic risk factors for chronic kidney disease in African American adults: the Jackson Heart Study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 33, n. 6, p. 992–1001, jun. 2018.
- OTHMAN, M.; KAWAR, B.; NAHAS, A. M. EL. Influence of obesity on progression of non-diabetic chronic kidney disease: a retrospective cohort study. **Nephron Clinical Practice**, v. 113, n. 1, p. c16–c23, 2009.
- PEREIRA, MAURÍCIO G; GALVÃO, T. F. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. v. 23, n. 4, p. 775–778, 2014.
- REYNOLDS, K.; GU, D.; MUNTNER, P.; CHEN, J.; WU, X.; YAU, C. L.; DUAN, X.; CHEN, C.-S.; HAMM, L. L.; HE, J. Body mass index and risk of ESRD in China. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney**

Foundation, v. 50, n. 5, p. 754–764, nov. 2007.

RITZ, E.; KOLEGANOVA, N. Obesity and Chronic Kidney Disease. **Seminars in Nephrology**, v. 29, n. 5, p. 504–511, set. 2009.

SHEA, B. J.; GRIMSHAW, J. M.; WELLS, G. A.; BOERS, M.; ANDERSSON, N.; HAMEL, C.; PORTER, A. C.; TUGWELL, P.; MOHER, D.; BOUTER, L. M. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Medical Research Methodology**, v. 7, n. 1, p. 10, 2007.

SHEN, W.; CHEN, H.; CHEN, H.; XU, F.; LI, L.; LIU, Z. Obesity-Related Glomerulopathy: Body Mass Index and Proteinuria. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 05, p. 1401–1409, 2010.

SONG, Y. M.; SUNG, J.; LEE, K. Longitudinal relationships of metabolic syndrome and obesity with kidney function: Healthy Twin Study. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 19, n. 5, p. 887–894, 2015.

STENGEL, B.; TARVER-CARR, M. E.; POWE, N. R.; EBERHARDT, M. S.; BRANCATI, F. L. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. **Epidemiology**, p. 479–487, 2003.

TOKASHIKI, K.; TOZAWA, M.; ISEKI, C.; KOHAGURA, K.; KINJO, K.; TAKISHITA, S.; ISEKI, K. Decreased body mass index as an independent risk factor for developing chronic kidney disease. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 13, n. 1, p. 55–60, 2009.

TSUJIMOTO, T.; SAIRENCHI, T.; ISO, H.; IRIE, F.; YAMAGISHI, K.; WATANABE, H.; TANAKA, K.; MUTO, T.; OTA, H. The dose-response relationship between body mass index and the risk of incident stage ≥ 3 chronic kidney disease in a general Japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS). **J Epidemiol**, v. 24, n. 6, p. 444–451, 2014.

VERONESE, F. V.; GOMES, E. C.; CHANAN, J.; CARRARO, M. A.; CAMARGO, E. G.; SOARES, A. A.; THOMÉ, F. S.; SILVEIRO, S. P. Performance of CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate as compared to MDRD equation in South Brazilian individuals in each stage of renal function. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 52, n. 12, p. 1747–1754, 2014.

VINHAS, J.; GARDETE-CORREIA, L.; BOAVIDA, J. M.; RAPOSO, J. F.; MESQUITA, A.; FONA, M. C.; CARVALHO, R.; MASSANO-CARDOSO, S. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors, and risk of end-stage renal disease: data from the PREVADIAB study. **Nephron. Clinical practice**, v. 119, n. 1, p. c35-40, 2011.

VIVANTE, A.; GOLAN, E.; TZUR, D.; LEIBA, A.; TIROSH, A.; SKORECKI, K.; CALDERON-MARGALIT, R. Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease. **Archives of internal medicine**, v. 172, n. 21, p. 1644–1650, nov. 2012.

WELLS, G.A.; SHEA, B.; O'CONNELL, D.; PETERSON, J.; WELCH, V.; LOSOS, M. Newcastle-Ottawa quality assessment scale. **Ottawa Hospital Research Institute**, n. 3, p. 2–4, 2014.

WICKMAN, C.; KRAMER, H. Obesity and kidney disease: potential mechanisms.

Seminars in nephrology, v. 33, n. 1, p. 14–22, jan. 2013.

ZHANG, J.; JIANG, H.; CHEN, J. Combined effect of body mass index and metabolic status on the risk of prevalent and incident chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Oncotarget**, v. 8, n. 22, p. 35619–35629, maio 2015.

ZOCCALI, C. Overweight, obesity and metabolic alterations in chronic kidney disease. **Prilozi**, v. 30, n. 2, p. 17–31, dez. 2009.

APÊNDICES

ARTIGO

“OBESIDADE COMO FATOR PREDITOR PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE”

Original Research Article

Obesity as predictor factor for chronic kidney disease in adults: systematic review and meta-analysis

Klinger Ricardo Dantas Pinto^{1*}, Carolina Monteguti Feckinghaus¹, Vânia Naomi Hirakata²

1. CHC-UFPR (Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná), Curitiba (PR), Brazil.

2. HCPA (Hospital de Clínicas de Porto Alegre), Porto Alegre (RS), Brazil.

* Corresponding author

Resumo

Introdução: A doença renal crônica (DRC) é uma das principais patologias crônicas acometendo a população mundial, a considerar sua elevada prevalência e crescente morbidade. De modo semelhante, a obesidade desperta interesse da comunidade científica por ser responsável, direta ou indiretamente, pela mortalidade de causa cardiovascular, bem como apresenta um número de acometimento compatível com pandemias.

Objetivo: Investigar a obesidade, medida pelo índice de massa corporal, como fator preditor para a insuficiência renal crônica na população adulta em geral.

Método: Consiste em uma revisão sistemática com metanálise dos resultados através da busca em 10 bases de dados por estudos de coorte prospectiva ou retrospectiva, não havendo restrições ao idioma de publicação, incluindo adultos portadores de obesidade, sem disfunção renal prévia, e que evoluíssem para a DRC (diagnosticada por filtração glomerular estimada abaixo de 60mL/min/1,73m²) ao

longo do período de seguimento. Foi utilizado programa R, comando meta, para a análise dos dados.

Resultados: Após a pesquisa nas bases e a retirada das duplicatas, o resultado evidenciou 5431 estudos submetidos às fases seguintes da revisão sistemática, restando 21 artigos para análise dos dados. A metanálise totalizou 3.504.303 pacientes, sendo 521.216 no grupo exposto à obesidade, apresentando tempo médio de seguimento de 9,86 anos. O risco relativo no modelo de efeitos aleatórios foi de 1,81 (intervalo de confiança 1,52-2,16) para desenvolver DRC nos obesos.

Conclusão: As evidências encontradas nesta metanálise confirmaram o risco elevado (1,81 - IC_{95%}) de um portador de obesidade evoluir para DRC, sendo fator de risco prioritário na prevenção.

Palavras-chave: Obesidade. Insuficiência Renal Crônica. Albuminúria.

Abstract

Background: Chronic kidney disease (CKD) is one of the main chronic diseases affecting the people in the world, mainly because its high prevalence and increasing morbidity. Similarly, obesity brings interest of the scientific community due to mortality from cardiovascular causes, and presents a number likes pandemics involvement.

Objective: To investigate obesity, measured by body mass index, as a predictor of chronic kidney disease in the adult population.

Methods: This study is a systematic review and meta-analysis through the search in 10 databases for articles with prospective or retrospective cohort methodology, with no restrictions on language, including obese adults without previous renal impairment that progressed to CKD (diagnosed by estimated glomerular filtration rate below 60mL/min/1.73m²) over the follow-up period. We used program R, meta command, for data analysis.

Findings: After the first survey and the duplicate withdrawal, the results showed 5431 studies submitted to the following phases of the systematic review, remaining 21 articles for the data analysis. The meta-analysis included 3,504,303 patients; 521,216 in the group exposed to obesity, with an average time follow-up time of 9.86 years. The relative risk in the random effects model was 1.81 (confidence interval 1.52-2.16) to develop CKD in the obese group.

Conclusions: Evidence found in this meta-analysis confirmed the high risk (1.81) in obese group to progress to CKD, being this risk a priority in prevention.

Keywords: Obesity. Chronic Kidney Failure. Albuminuria.

Introdução

Doença Renal Crônica

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma das principais patologias crônicas que acomete a população mundial, merecendo atenção nos âmbitos preventivo e assistencial dos diversos níveis dos serviços de saúde, tanto considerando a sua elevada prevalência quanto a sua crescente morbidade.

Nos Estados Unidos, segundo a *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), os casos novos de DRC duplicaram entre os maiores de 65 anos entre os anos de 2000 e 2008. A prevalência de doença renal crônica em pessoas com mais de 60 anos passou de 18,8% em 2003 para 24,5% em 2006, em dados daquele órgão.

A Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em seu censo de diálise do ano de 2018, cita a existência de 49.216 pacientes em 288 unidades de diálise do Brasil que responderam ao questionário, sendo o Sistema Único de Saúde (SUS) a fonte pagadora responsável por 84% desses tratamentos de alta complexidade, o que dimensiona o impacto financeiro desse custeio para a sociedade (SBN, 2018).

Obesidade

Dentre as alternativas para diagnosticar a condição de obesidade, a mais tradicional medida da adiposidade corporal é o cálculo do peso isolado ou do peso ajustado para a altura (índice de massa corporal – IMC) (“Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016”, 2016):

$$\text{Índice de massa corporal} = \text{Peso (em Kg)} / \text{Altura (em metros)} \text{ ao quadrado}$$

Tabela. 1 - Classificação conforme o índice de massa corporal.

ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (kg/m ²)	CLASSIFICAÇÃO
Abaixo de 18,5	Baixo peso
18,5 a 24,9	Normal
25 a 29,9	Sobrepeso

30 a 34,9	Obesidade grau I
35 a 39,9	Obesidade grau II
Igual ou acima de 40	Obesidade grau III (obesidade mórbida)

Fonte: WHO, 1999

Para os países asiáticos, os pontos de corte adotados são: abaixo de 18,5 kg/m² para baixo peso; 18,5-22,9 para peso normal; 23-27,5 para maior risco (o correspondente a sobrepeso); e >27,5 para alto risco equivalente ao parâmetro ocidental para obesidade (ISEKI et al., 2004; MATSUZAWA e TOKUNAGA, 1990; WHO, 1999).

A obesidade possui um forte elo de multifatorialidade e vínculo com outras patologias. É fundamental o conhecimento dessas comorbidades satélites para a identificação precoce e avaliação de risco, a fim de que intervenções possam ser efetivadas para minimizar danos e reduzir a mortalidade.

A obesidade atua por diferentes caminhos e mecanismos para o desenvolvimento da DRC; seja de modo indireto por mediar o surgimento e agravamento do diabetes mellitus e da hipertensão arterial sistêmica (que são as 02 maiores causas de insuficiência renal crônica), seja de modo direto por cursar com alterações estruturais ou inflamatórias (WICKMAN e KRAMER, 2013)

Ao longo da evolução da disfunção renal crônica, a relação entre obesidade e DRC sofre um paradoxo; pois enquanto nas fases iniciais da disfunção renal ela contribui sobremaneira para a consolidação de uma glomerulopatia da obesidade, na fase de insuficiência renal terminal (em diálise ou hemodiálise) ela atua como um fator protetor que prolonga a sobrevida do indivíduo, caracterizando essa relação paradoxal de benefícios e malefícios entre nível de insuficiência renal crônica e os índices de massa corporal.

A lesão renal ocasionada pela obesidade tem componentes na sua origem, entre eles o vascular (injúria e/ou compressão física pelo excesso de gordura) (RITZ e KOLEGANOVA, 2009); o inflamatório (ativação de citocinas inflamatórias) (ARNER, 2007); e o hormonal (sistema renina-angiotensina) (ZOCCALI, 2009).

Métodos

Elegibilidade

1. Tipos de estudos e período de publicação

Os critérios de elegibilidade para a inclusão nessa metanálise foram estudos observacionais de coorte prospectiva ou retrospectiva, sem limitações quanto à sua

data de publicação, que avaliem a associação entre obesidade e doença renal crônica.

2. População-alvo incluída no estudo

Adultos portadores de obesidade e com função renal normal ao início do período de seguimento do estudo, que evoluíram para um desfecho de doença renal crônica ao término da pesquisa.

Como fatores de exclusão: (1) Artigos que incluíram pacientes submetidos à terapia substitutiva renal (hemodiálise ou diálise peritoneal) prévia ao estudo, (2) Estudos que descreviam a ocorrência de tratamento de cirurgia bariátrica para a obesidade em paralelo ao protocolo do estudo para a insuficiência renal crônica e; (3) Pacientes que receberam transplante, antes ou durante o período de coleta dos dados dos estudos.

3. Fator preditor ou de exposição em estudo

O foco do estudo é a obesidade como fator de exposição, definida por um índice de massa corporal acima de 30 ou acima de 25 (conforme características regionais dos estudos asiáticos detalhadas anteriormente).

Preditor e Desfecho

1. Fator preditor ou de exposição em estudo

A presente análise define como fator de exposição pesquisado a presença da obesidade confirmada pelo cálculo do índice de massa corporal conforme fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso} / \text{altura elevada ao quadrado}$$

IMC = Índice de massa corporal; Peso = Em quilogramas; Altura = Em metros (fração)

A classificação conforme o IMC varia desde o estágio de baixo peso até a obesidade mórbida e possui a capacidade de: (a) permitir comparações de status ponderal entre indivíduos de uma mesma população, (b) possibilitar a identificação daqueles grupos ou pessoas com maior risco de morbidade e mortalidade, (c)

priorizar ações para determinados estágios e; (d) avaliar a resposta às intervenções estabelecidas.

A classificação adotada nesse estudo está de acordo com o recomendado pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1999), mas inclui uma subdivisão adicional no nível de IMC 35-39,9, em reconhecimento ao fato de que as opções de manejo da obesidade diferem em IMC acima de 35.

Para fins de parametrização das buscas pelos artigos, o critério obesidade incluiu todos os indivíduos com, no mínimo, a classificação de obesidade grau I; sendo possível a incorporação dos indivíduos com os demais graus de obesidade (graus II e III) sob a égide da classificação única como **obeso**.

Cumprido ressaltar que, apesar da parametrização do diagnóstico da obesidade através do IMC publicada pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1999); também foram incorporados, nesse estudo, os trabalhos que consideraram o diagnóstico de obesidade com base em limites regionais de IMC estabelecidos para a população, em especial para os países asiáticos, alvo de várias publicações sobre essa individualidade local (BEI-FAN, 2002; MATSUZAWA e TOKUNAGA, 1990); contida também no relatório da WHO.

2. Desfecho parametrizado para o estudo

Uma das principais ferramentas disponíveis para a mensuração do dano renal estabelecido e suas conseqüentes complicações é a utilização das equações (fórmulas) para a estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG).

A taxa de filtração glomerular (TFG) é a medida da depuração de uma substância que é filtrada livremente pelos glomérulos e não sofre reabsorção ou secreção tubular, por isso é considerada a medida padrão da avaliação da função renal (NEUMA e BRITO, 2016).

Encontradas nos artigos as equações de Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) e a Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) para adultos.

Tabela. 2 - Equações de estimativa da filtração glomerular renal.

Equação	Fórmula	Observação
Cockcroft-Gault	$\{[(140-\text{idade}) \times \text{peso}] / [(72 \times \text{creatinina})]\} \times 0,85$ (se mulher)	A fórmula considera relação inversa entre idade e excreção diária de

		creatinina urinária, porém não relaciona a redução na excreção da creatinina à obesidade.
MDRD	$186 \times \text{creatinina sérica} - 1.154 \times \text{idade} - 0.203 \times \text{multiplicador}$ <u>Multiplicador:</u> <u>1,21 negros ou 0,742 mulheres não-negras ou 1,0 para os demais</u>	Estima a taxa de filtração glomerular e não a creatinina. Desenvolvida em pesquisa com portadores de DRC.
CKD-EPI	$141 \times \min(\text{creatinina sérica} / \text{constante } 1) \times \max(\text{creatinina sérica} / \text{constante}, 1) - 1,209 \times 0,993 \times \text{Idade} \times 1,018 [\text{se mulher}] \times 1,159 [\text{negro}]$ <u>Constante:</u> <u>0,7 mulheres e 0,9 homens</u> <u>A: -0,329 mulheres e -0,411 homens</u>	É uma variação da fórmula MDRD, mas incluiu indivíduos saudáveis e possui maior acurácia na estimativa da taxa de filtração glomerular.

Fonte: Neuma e Brito, 2016

A partir dessas fórmulas, é possível estabelecer uma classificação em busca de um estadiamento do grau de insuficiência renal conforme a filtração glomerular estimada (ROMÃO JUNIOR, 2004), permitindo prever comorbidades com potencial risco de associação, atuar na prevenção e prospectar qual o prognóstico esperado para o paciente.

Na realidade da região sul do Brasil, a literatura demonstra que a fórmula CKD-EPI apresenta ganhos de precisão na estimativa da filtração glomerular, quando comparada com a equação MDRD; principalmente reduzindo a superestimação da TFG promovida pelo MDRD nos intervalos mais baixos de função renal (VERONESE et al., 2014).

Estágios de IRC, com os seus respectivos ritmos de filtração, classificam-se:

Tabela. 3 - Estágios de insuficiência renal crônica conforme filtração glomerular renal.

Estágio	Filtração Glomerular Renal (mL/min/1,73m ²)	Estágio de Insuficiência Renal Crônica
0	> 90	Grupos de risco para DRC
1	> 90	Função renal normal
2	60 – 89	IRC leve
3	30 – 59	IRC moderada
4	15 – 29	IRC severa
5	< 15	IRC terminal ou dialítica

Fonte: Romão Junior, 2004

Portanto, é considerado portador de doença renal crônica todo e qualquer indivíduo que, independentemente da causa, apresente uma TFG, estimada por qualquer dos métodos citados anteriormente, abaixo de $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, o que caracterizaria um diagnóstico mínimo de estágio 03 da IRC (BRASIL, 2014).

O desfecho primário estudado nesta metanálise é o diagnóstico de insuficiência renal crônica, estabelecido como uma estimativa da taxa de filtração glomerular abaixo de $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ verificada no seguimento ao final do estudo.

O desfecho secundário pesquisado é a presença de microalbuminúria com níveis acima de $300\text{mg}/24\text{h}$ e elevação da relação albumina/creatinina.

Cadastro no PROSPERO e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

A presente revisão foi registrada no PROSPERO sob o número **PROSPERO 2018 CRD42018091865**, estando o protocolo e metodologia acessíveis no link: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018091865

Estudo registrado sob o número **CAAE 81020017.2.0000.5327** com o título “Obesidade como fator preditor para doença renal crônica: Revisão Sistemática e Metanálise”. Apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre parecer número **2.455.676**.

Estratégias de Busca

Os termos escolhidos para a pesquisa priorizaram a sensibilidade em lugar à especificidade, buscando o alcance de toda e qualquer evidência disponível.

Prioritariamente, os termos foram representativos dos descritores de assunto da base de dados pesquisada conforme suas características e mecanismos de busca.

O uso de filtros de busca específicos para os estudos observacionais era uma estratégia disponível em algumas bases, mas por restringir o número de retornos de artigos encontrados, desconsideramos essa parametrização e selecionamos todos os artigos resultantes da análise, almejando otimizar a sensibilidade da revisão. Provavelmente, essa restrição causada pelo filtro ocorreu devido à inconsistência encontrada nos vocábulos para definir estudos dessa natureza.

1. Bases de dados e fontes pesquisadas para a revisão sistemática

Realizou-se uma pesquisa nas 10 maiores bases de dados que continham estudos na área de saúde e ainda que contemplassem os requisitos em destaque nessa revisão, sendo elas: PubMed Medline, Biblioteca Virtual em Saúde, LILACS, Web of Science, Google Academics, Scopus, The Cochrane Library, Ovid, Scielo e ProQuest.

Ressalta-se ainda que foram analisadas fontes de dados de meio físico, referências bibliográficas dos estudos científicos de referência para a pesquisa e ainda o banco de teses da Universidade de São Paulo.

2. Termos de busca: DeCS e MESH

Descritos a seguir os termos DeCS e MeSH utilizados nesta revisão, a língua original do descritor e as bases que os contemplam:

Tabela. 4 - Termos descritores distribuídos conforme idioma e bases de dados.

MeSH ou DeCS	Idioma	Bases de Dados
Albuminuria	Inglês e Espanhol	Lilacs, BVS, Cochrane
Albuminúria	Português	Lilacs, BVS
Body Mass Index (BMI)	Inglês	PubMed, Lilacs, BVS, Cochrane, ProQuest
Chronic Kidney Disease	Inglês	ProQuest
Chronic Kidney Failure	Inglês	PubMed, Lilacs, BVS, Cochrane, ProQuest
Chronic Kidney Insufficiency	Inglês	PubMed, ProQuest
Chronic Renal Insufficiency	Inglês	Lilacs, BVS, Cochrane
Falência Renal Crônica	Português	Lilacs, BVS
Fallo Renal Crónico	Espanhol	Lilacs, BVS
Índice de Masa Corporal	Espanhol	Lilacs, BVS
Índice de Massa Corporal (IMC)	Português	Lilacs, BVS
Insuficiencia Renal Crónica	Espanhol	Lilacs, BVS
Insuficiência Renal Crônica	Português	Lilacs, BVS
Obesidade	Português	Lilacs, BVS
Obesidad	Espanhol	Lilacs, BVS, ProQuest
Obesity	Inglês	PubMed, Lilacs, BVS, Cochrane, ProQuest
Overweight	Inglês	PubMed, Lilacs, BVS, Cochrane, ProQuest
Quetelet's Index	Inglês	ProQuest
Sobrepeso	Espanhol e Português	Lilacs, BVS, ProQuest

Os termos Quetelet's Index, Chronic Kidney Disease, CKD, Chronic Kidney Insufficiency, End-Stage Kidney Disease, ESRD, Chronic Renal Disease, Chronic Renal Failure, Chronic Renal Insufficiency, Renal Impairment e Kidney Injury também foram alvo de pesquisa para descritores, mas não estavam registrados como palavras-chave ou já existiam outros termos sinônimos na hierarquia das bases.

3. Campos de busca e filtros aplicados

A presente análise realizou a busca pelos termos MeSH e DeCS nos campos título, resumo e palavras-chave (keywords), com filtro habilitado para qualquer idioma encontrado e sem restrições à inclusão de patentes ou datas de realização dos trabalhos.

4. Operadores booleanos "OR" e "AND"

Buscando manter o foco da pesquisa na sensibilidade dos achados, todas as estratégias de busca utilizadas nas bases seguiram o conceito de que os fatores (termos) relacionados com a exposição seriam interligados pelo operador booleano "OR" independentemente de em qual idioma estariam escritos (body mass index, índice de massa corporal, obesidade, obesity, overweight, sobrepeso e Quetelet's index), gerando uma sentença vinculada à exposição em análise.

Os fatores relacionados com o desfecho também estariam interligados pelo "OR" (albuminuria, albuminúria, chronic kidney disease, chronic kidney failure, chronic kidney insufficiency, falência renal crônica, fallo renal crónico, insuficiência renal crônica e insuficiência renal crónica) e gerariam uma sentença de busca relacionada ao desfecho.

Por fim, as sentenças originárias da exposição e desfecho seriam relacionadas entre si com a utilização do operador "AND", mantendo o objetivo inicial de estabelecer uma ação causa-efeito entre as condições clínicas analisadas.

5. Estratégias de busca e artigos encontrados por base de dados

As estratégias de busca de cada base de dados são apresentadas de modo detalhado no Suplemento S1 deste artigo.

Após a pesquisa nas 10 (dez) bases de dados descritas anteriormente, houve o retorno de 12215 artigos, disponíveis para avaliação na fase seguinte do processo de revisão sistemática e metanálise.

Consideramos citar ainda que 07 artigos foram originários de outras fontes de pesquisa e incluídos para as fases sequências da presente revisão.

Gerenciador de Referências

Utilizado como gerenciador de referências o software Mendeley na versão Desktop 1.19.3 para armazenar as referências encontradas nas bases de dados, realizar o cruzamento das informações e promover a exclusão dos trabalhos em duplicata, bem como auxiliar na indexação das referências bibliográficas constantes do estudo.

Revisão pareada dos artigos e avaliação de qualidade

Seguindo os parâmetros de qualidade definidos para a elaboração de revisões sistemáticas e metanálises da escala AMSTAR (SHEA et al., 2007) , houve o pareamento da revisão dos artigos com a análise pelos pesquisadores Pinto, K.R.D. e Feckinghaus, C.M. nas seguintes fases:

- Revisão de título e resumo dos artigos encontrados nas bases de pesquisa com o objetivo de selecionar os estudos adequados aos parâmetros estabelecidos para a revisão;
- Leitura do artigo completo, dentre aqueles selecionados na fase anterior de revisão de título e resumo, para a confirmação de compatibilidade do desenho, metodologia e desfecho com o alvo desta revisão;
- Análise da qualidade dos estudos incluídos para a revisão sistemática e metanálise com a aplicação da escala Newcastle-Ottawa de qualidade metodológica.

Eventuais divergências de interpretação dos pesquisadores eram submetidas à discussão conjunta dos motivos para o alcance de um consenso.

Triagem dos artigos pela leitura de título e resumo

A dupla de revisores realizou a triagem com a leitura de título e resumo e, no caso de dúvidas sobre a relevância de uma citação por parte de pelo menos um dos

revisores, essa referência permaneceu dentre as potencialmente elegíveis, prosseguindo à leitura do texto completo.

De um total de **5431** artigos destinados à triagem pareada de título e resumo, restaram **141** artigos selecionados para a fase de leitura do artigo completo.

A concordância entre os revisores pode ser medida utilizando-se a estatística Kappa de Cohen, sendo um índice igual ou superior a 0,6; o habitualmente aceitável, conforme tabela a seguir (LANDIS e KOCH, 1977) :

Tabela. 5 - Índice de concordância entre revisores conforme estatística Kappa de Cohen – Adaptado de Landis e Koch, 1977.

Valor de Kappa	Interpretação acerca da concordância
Menor que zero	Insignificante
Entre 0 e 0,2	Fraca
Entre 0,21 e 0,4	Razoável
Entre 0,41 e 0,6	Moderada
Entre 0,61 e 0,8	Forte
Entre 0,81 e 1	Quase perfeita

Na presente análise, o valor do coeficiente de concordância de Kappa para a triagem de título e resumo pelos dois revisores foi de 0,77, considerada como de forte concordância.

Elegibilidade e inclusão: Leitura do artigo completo

Essa fase da revisão sistemática contempla a leitura do artigo completo, dentre os selecionados pelo título e resumo, a fim de confirmar a sua adequação aos parâmetros estabelecidos no estudo, tais como a população analisada, fator de exposição, tempo de seguimento e desfechos de interesse.

Nesse momento, dos 141 trabalhos habilitados, foram excluídos aqueles relacionados a estudos experimentais, editoriais e artigos de revisão; restando 79 estudos para avaliação de forma pormenorizada. Estes, por sua vez, submeteram-se ao crivo da apreciação do delineamento do estudo, presença de disfunção renal de base ao início da avaliação e utilização de base duplicada presente em outros estudos, resultando em um universo final de 21 artigos a serem submetidos à

análise de qualidade da evidência e, posteriormente, à extração de dados para a metanálise.

Avaliação da qualidade da evidência encontrada

A força de uma recomendação baseia-se no grau de confiança e no equilíbrio entre os efeitos desejáveis e indesejáveis de uma exposição.

Considerando o desenho de estudos observacionais de coorte como o objeto dessa revisão sistemática, a escala que melhor adequa-se aos critérios de análise da qualidade da evidência em estudos observacionais é a escala Newcastle-Ottawa (Newcastle-Ottawa scale for Cohort Studies Quality Assessment), sendo esta a escolhida para a parametrização desta avaliação (WELLS et al., 2014).

A escala Newcastle-Ottawa é composta por 03 categorias de análise – seleção, comparabilidade e desfecho – com questionamentos acerca da seleção da amostra exposta, presença do desfecho de interesse no início da pesquisa, parâmetros de controles escolhidos, tempo de seguimento e qualidade do desfecho.

Todos os estudos incluídos na avaliação final foram submetidos à análise de qualidade com as classificações descritas no item específico dos resultados.

Variáveis e extração de dados dos estudos

Após a seleção dos 21 estudos para a Metanálise, foram extraídas em planilha as variáveis de ano, país e continente, delineamento, idade basal e grupo etário, tempo (anos) de seguimento, critério de classificação da obesidade, tamanho total da amostra, distribuição por classes de IMC (obeso, sobrepeso, normal e abaixo do peso) com detalhamento do quantitativo de indivíduos que evoluíram ou não para o desfecho final de DRC e, por fim, a classificação de qualidade.

Análise Estatística

Realizada uma revisão sistemática com metanálise dos dados, optando-se pela avaliação com modelo de efeitos aleatórios para a interpretação da heterogeneidade.

Devido à heterogeneidade entre os estudos, foram realizadas meta-regressões com as variáveis: (1) anos de seguimento, (2) idade média basal, (3) desenho coorte, (4) escala de qualidade dos artigos (NOS), (5) continente de

realização do estudo, (6) critério adotado para obesidade e (7) fórmula utilizada para a estimativa da filtração glomerular. A técnica de meta-regressão consiste na avaliação da relação entre uma ou mais covariáveis com a variável-desfecho, permitindo analisar o efeito de múltiplos fatores na heterogeneidade para a conclusão da análise, sendo uma ferramenta utilizada em nossa apresentação de resultados. Análises de sub-grupos também foram utilizadas para melhor interpretação da heterogeneidade presente entre os estudos selecionados. Utilizado o programa R, comando meta para a análise dos dados. O nível de significância considerado foi de 0,05.

Resultados

Realizada pesquisa em dez bases de dados e retornados **12215** artigos.

Tabela. 6 - Bases de dados pesquisadas e número de artigos retornados.

Base de Dados	Nº de artigos	Base de Dados	Nº de artigos
PubMed Medline	3.024	Ovid	1534
LILACS	172	Scielo	267
Google Academics	185	The Cochrane Library	500
Scopus	247	BVS	5739
Web of Science	279	ProQuest	268

Após retiradas as duplicatas, restaram **5.431** estudos para a etapa de leitura de títulos e resumos que foi realizada por 02 pesquisadores independentes, prosseguindo com **141** estudos para a verificação completa do texto.

Ao final da verificação, **79** estudos permaneceram para a etapa de apreciação do delineamento, controles, tempo de seguimento, entre outros. Por fim, **21** artigos foram elegíveis para a extração de dados na metanálise, sendo pormenorizados os motivos da exclusão dos demais na Figura 1.

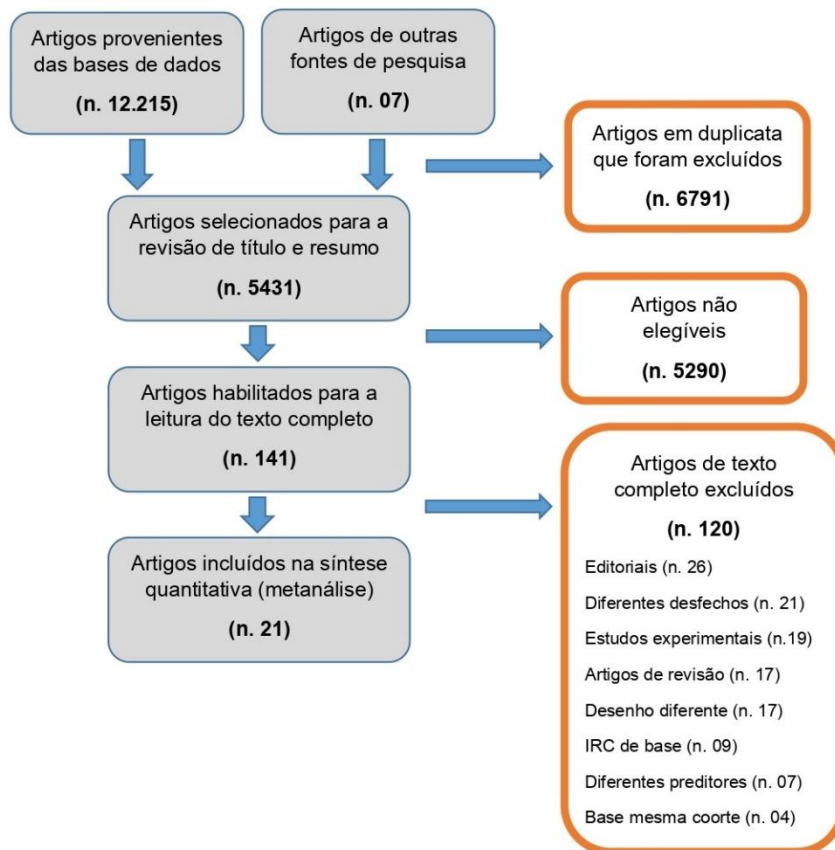


Figura. 1 - Fluxo de seleção dos estudos através da revisão sistemática.

Características dos Estudos

Na Tabela 8, estão compilados os dados dos **21** estudos incluídos na metanálise, permitindo a comparação das variáveis entre os estudos, que podem afetar as medidas de associação entre exposição e desfecho; além da descrição de suas características como os perfis de delineamento, seleção e ajustes de risco.

Tabela. 7 - Características dos estudos selecionados para a metanálise.

<i>Autor (País)</i>	<i>Desenho</i>	<i>Participantes (% homens)</i>	<i>Anos de seguimento</i>	<i>Idade média (anos)</i>	<i>IMC médio</i>	<i>Critério albuminúria</i>	<i>Fórmula TFG</i>	<i>Desfecho (eFG)</i>	<i>Risco</i>	<i>Qualidade (NOS)</i>
Olivo (Olivo <i>et al.</i> , 2018) (EUA)	Coorte Prospectiva	2.043 (38,1%)	8,0	52,8	30,3	Rel Alb/Cr urinária	CKD-EPI	< 60	Idade, sexo	6
Komura (Komura <i>et al.</i> , 2013) (Japão)	Coorte Prospectiva	1.506 (31,4%)	10,0	58,7	23,4	NA	MDRD***	< 60	Idade, PA	8
Othman (Othman, Kawar e Nahas, El, 2009) (Reino Unido)	Coorte Retrospectiva	125 (59%)	8,0	60,0	28,1	Proteinúria 24h	MDRD	< 60	Idade, PA e proteinúria	7
Hsu (Hsu <i>et al.</i> , 2006) (EUA)	Coorte Retrospectiva	320.252 (45,9%)	15,0-35,0	43,0	24,5	Dipstick urinalysis	MDRD	Tx Renal ou diálise	Idade, sexo e raça	8
Vivante (Vivante <i>et al.</i> , 2012) (Israel)	Coorte Retrospectiva	1.194.704 (58,7%)	25,0	17,4	30,57 *	Dipstick urinalysis	NA	Tx Renal ou diálise	Sexo e país de origem	7
Iseki (Iseki <i>et al.</i> , 2004) (Japão)	Coorte Retrospectiva	100.753 (47,5%)	10,0-17,0	49,6	23,4	Dipstick urinalysis	NA	Diálise	Sexo	8
Lew (Lew <i>et al.</i> , 2017) (Cingapura)	Coorte Prospectiva	52.777 (45,2%)	15,5	55,9	23,1	NA	MDRD ou eCG	Creat > 10, eFG<15 ou diálise / Tx	Idade, sexo e nível educacional	7
Hashimoto (Hashimoto <i>et al.</i> , 2015) (Japão)	Coorte Retrospectiva	3.136 (58,4%)	8,0	45,3	27,2	Dipstick urinalysis	MDRD***	< 60	Idade, sexo, tabagismo, álcool	7
Chang (Chang <i>et al.</i> , 2016) (Coréia do Sul)	Coorte Prospectiva	62.249 (50,5%)	10,0	36,1	22,1	Dipstick urinalysis	MDRD	< 60	Idade, sexo, tabagismo	7
Jung (Jung <i>et al.</i> , 2015) (Coréia do Sul)	Coorte Prospectiva	41.194 (83,8%)	3,2	49,0	26,5	Dipstick urinalysis	CKD-EPI	< 60	Estado metabólico	6
Gelber (Gelber <i>et al.</i> , 2005) (EUA)	Coorte Prospectiva	11.104 (100%)	14	52,7	NA	NA	MDRD	< 60 ou Creat > 1,5	NA	6
Stengel (Stengel <i>et al.</i> , 2003) (EUA)	Coorte Prospectiva	9.082 (47%)	13,2	49,3	NA	NA	MDRD	Tx Renal, diálise ou morte IRC	Atividade física, tabagismo e etilismo	8
Tsujimoto (Tsujimoto <i>et al.</i> , 2014) (Japão)	Coorte Prospectiva	105.611 (33,8%)	5,0	59,0 **	NA	Dipstick urinalysis	MDRD***	< 60	Idade e sexo	8

Herrington (Herrington <i>et al.</i> , 2017) (Reino Unido)	Coorte Prospectiva	1.405.016 (42%)	7,5	48,7	27,4	NA	CKD-EPI	< 30 ou diálise ou morte IRC	Idade, sexo e tabagismo	7
Reynolds (Reynolds <i>et al.</i> , 2007) (EUA-China)	Coorte Prospectiva	143.802 (49,2%)	8,3	57,4 **	22,6	NA	NA	Tx Renal, diálise ou morte IRC	Sexo	8
Cao (Cao <i>et al.</i> , 2015) (China)	Coorte Prospectiva	6.852 (54,05%)	4,5	46,0 **	29,1 *	Dipstick urinalysis	MDRD	< 60	Sexo e síndrome metabólica	7
Tokashiki (Tokashiki <i>et al.</i> , 2009) (Japão)	Coorte Prospectiva	33.389 (39,9%)	10	55,4	24,2	Dipstick urinalysis	MDRD***	< 60	Sexo, idade, PA sistólica	8
Lin (Lin <i>et al.</i> , 2017) (China)	Coorte Prospectiva	2.491 (39,18%)	3,9	59,5	27,6	Rel Alb/Cr urinária	CKD-EPI	< 60	Síndrome metabólica	7
Song (Song, Sung e Lee, 2015) (Coréia do Sul)	Coorte Prospectiva	1.881 (37,4%)	3,7	44,1	NA	NA	MDRD	< 60	Síndrome Metabólica	5
Chang (Chang <i>et al.</i> , 2013) (EUA)	Coorte Prospectiva	2.354 (46,7%)	15	34,2	28,0	Rel Alb/Cr urinária	CKD-EPI	< 60	Dieta DASH, albuminúria	8
Nam (Nam <i>et al.</i> , 2018) (Coréia do Sul)	Coorte Prospectiva	8.589 (47,9%)	9,3	51,9	24,6	Dipstick urinalysis	CKD-EPI	< 60	Síndrome Metabólica	8

* IMC médio dos homens incluídos no estudo.

** Idade média dos homens incluídos no estudo.

*** A fórmula MDRD utilizada nesses trabalhos possui uma variação japonesa com a aplicação de um coeficiente de ajuste.

Creat = Creatinina; Dipstick urinalysis = Fita reagente de urina; eCG = Equação de Cockcroft-Gault; eFG = Filtração glomerular estimada (em mL/min/1,73m²); EUA = Estados Unidos da América; NA = Não se aplica; IRC = Insuficiência Renal Crônica; NOS = Newcastle-Ottawa scale; PA = Pressão arterial; Tx Renal = Transplante renal

Análise do gráfico Forest Plot

A Figura 2 mostra o gráfico de *Forest Plot* apresentando a totalidade dos participantes dos estudos (3.504.303 indivíduos), divididos em grupos “obesos” e “não obesos”, bem como a subdivisão com os subgrupos “events”, contendo os participantes que evoluíram com DRC por cada grupo ao final do período de seguimento.

Pode-se ainda observar o risco relativo correspondente a cada estudo (fator de ordenação dos artigos nessa apresentação) com o seu respectivo intervalo de confiança de 95% e pesos fixo e aleatório demonstrados em porcentagem.

Analisando o gráfico e o teste Q, este apresentou um $p < 0,01$ do qual a hipótese nula de homogeneidade ($p > 0,05$) foi rejeitada.

Considerando o resultado da heterogeneidade ($I^2 = 97\%$), optamos pela avaliação de uma metanálise com modelo de efeitos aleatórios.

Na primeira coluna da esquerda, estão descritos os estudos dos quais os dados foram coletados e, com relação à linha horizontal alusiva ao intervalo de confiança de cada estudo, observamos somente em 02 dos 21 artigos da metanálise, que a linha toca ou cruza o eixo vertical do gráfico ($RR = 1$); indicando assim que, em apenas 02 estudos (STENGEL, 2003; OLIVO, 2017), não há diferença estatística entre os grupos acerca da exposição à obesidade evoluir para o desenvolvimento da IRC. Os demais artigos mostraram um risco relativo que variou de 4,63 a 1,09.

O diamante (losango) demonstra um valor de 1,81 ($IC_{95\%}$: 1,52 – 2,16), revelando que a probabilidade de desenvolver insuficiência renal crônica em um indivíduo portador de obesidade é **1,81** vezes o risco de desenvolvimento da IRC naqueles pacientes sem a obesidade aferida, de forma estatisticamente significativa.

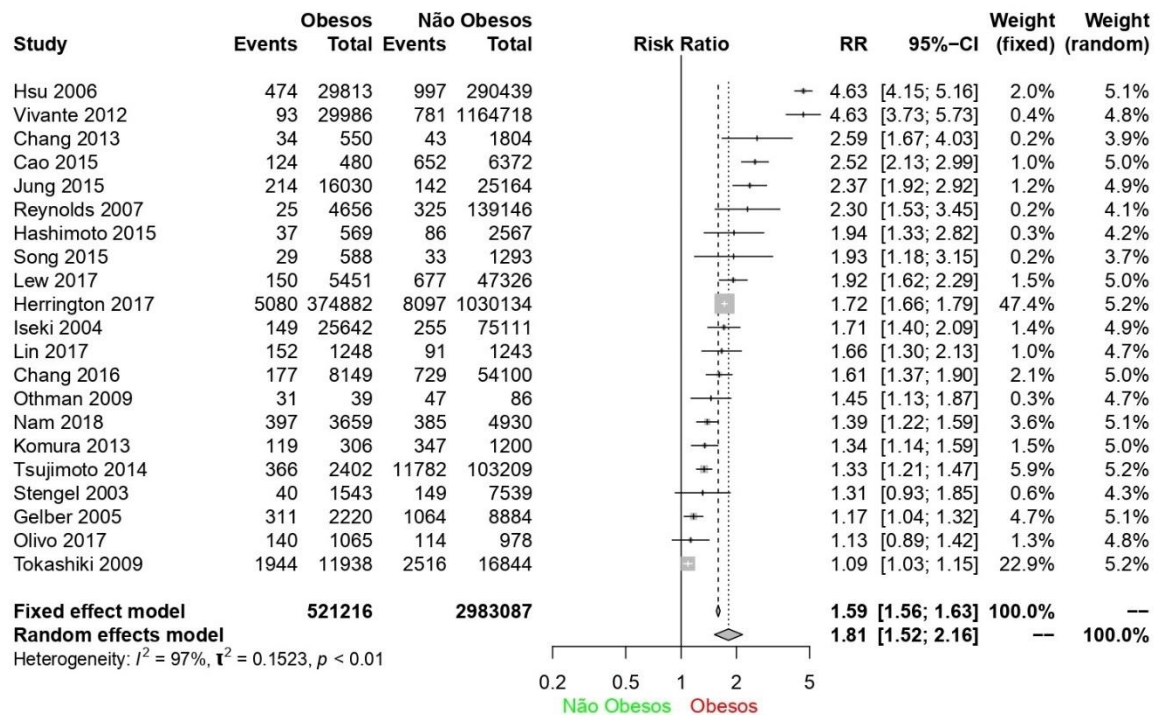


Figura. 2 - Gráfico Forest Plot para o número de casos de DRC em obesos

Heterogeneidade clínica e meta-regressão

Considerando o resultado com heterogeneidade de 97% na análise do efeito geral dos estudos da metanálise, buscamos explicar esse achado e compreender as suas razões, utilizando a avaliação de sensibilidade pela análise de subgrupos.

Com a análise de sensibilidade pela meta-regressão, verificamos que dentre as variáveis avaliadas, a **Idade Média Basal** foi a variável mais relacionada à explicação do advento da heterogeneidade vista na análise geral; sendo responsável por explicar **47,19% ($r^2 = 0.4719$)** da heterogeneidade inicialmente observada.

Tabela. 8 - Meta-regressões das possíveis variáveis influentes na relação entre obesidade e DRC.

	QM(df=1)	P	Estimativa (CI95%)
Anos de seguimento	3,5168	0,0607	0,0334 (-0,0015;0,068)
Idade média basal	16,3828	<0,0001	-0,0273 (-0,0405;-0,0141)
Desenho Coorte	8,2886	0,0040	0,4757 (0,1518;0,7995)
NOS	0,0228	0,8799	0,0175 (-0,2099;0,2450)
Continente	4,7871	0,1881	
Ásia			-0,0687 (-0,5359;0,3985)
Europa			-0,1441 (-0,8745;0,5864)
Oriente médio			0,9244 (-0,0369;1,8857)
Critério obeso	2,2060	0,1375	0,0521 (-0,0167;0,1209)

Tabela. 9 - Meta-regressão da influência das fórmulas de filtração glomerular utilizadas sobre a heterogeneidade

	k	RR	95% - CI	Q	tau ²	I ²
CKD-EPI	6	1.6807	[1.4116; 2.0010]	34.44	0.0352	85.5%
MDRD	12	1.7008	[1.2604; 2.2949]	622.13	0.2660	98.2%
Diálise	3	2.6378	[1.2909; 5.3902]	47.14	0.3775	95.8%

Observou-se ainda que as variáveis idade média basal e tipo de coorte foram as que influenciaram de forma significativa nos riscos relativos (Tabela. 8), portanto análises de sensibilidade foram realizadas com estas 02 variáveis.

Por outro lado, a meta-regressão das fórmulas utilizadas na estimativa da filtração glomerular renal, não evidenciaram ter influência sobre a heterogeneidade final apresentada (Tabela. 9).

A primeira avaliação de sensibilidade compreendeu a análise de subgrupos relacionados ao delineamento dos estudos incluídos, sendo a Coorte Prospectiva e a Coorte Retrospectiva, subgrupos de análise individualizada. Nessa avaliação, ainda se manteve uma heterogeneidade $I^2 = 95\%$ para a Coorte Prospectiva e $I^2 = 97\%$ para a Coorte Retrospectiva, não sendo este um fator admissível para a explicação da heterogeneidade. Cumpre destacar que, na análise de subgrupo,

observou-se um efeito de risco relativo nos estudos retrospectivos ainda maior que na análise global, sendo da ordem de 2,55 com um amplo IC_{95%} 1,5-4,33.

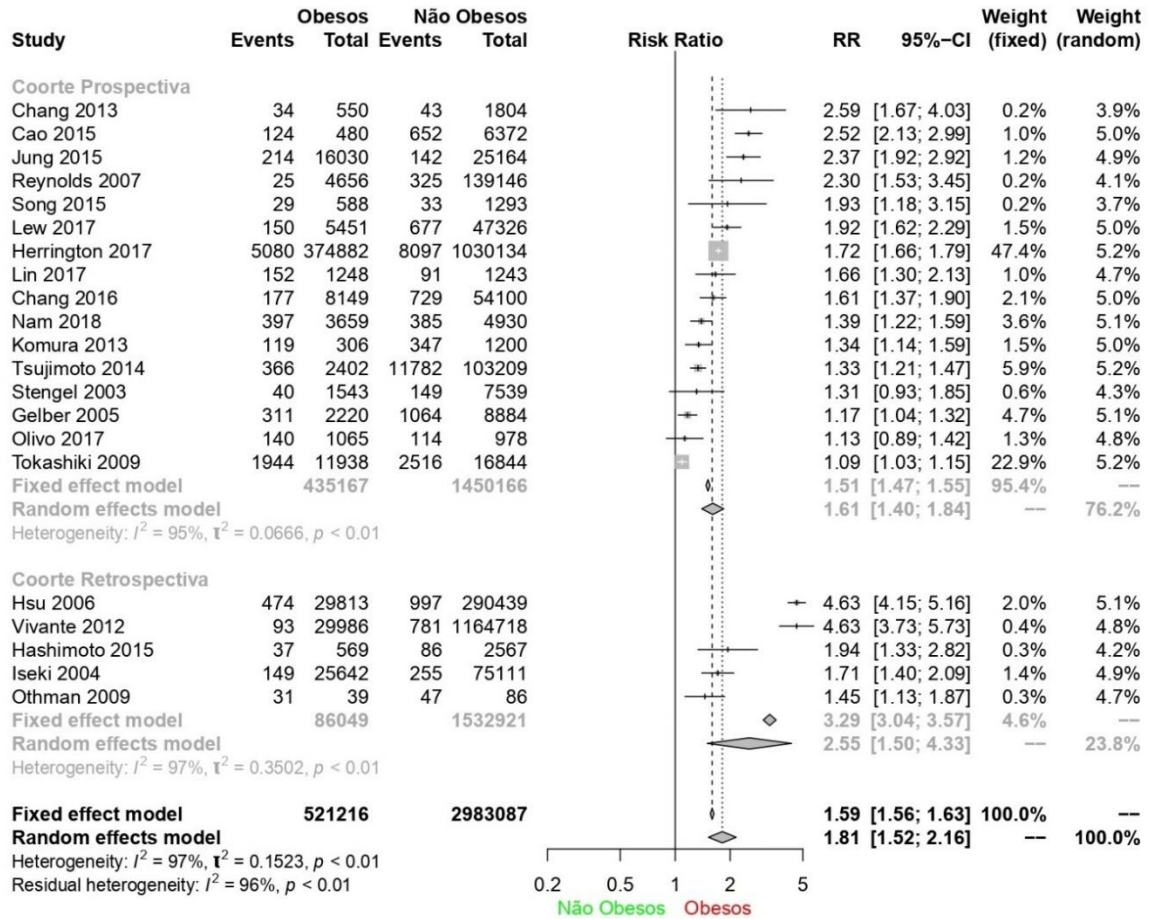


Figura. 3 - Gráfico Forest Plot para análise de sensibilidade por subgrupo de delineamento do estudo.

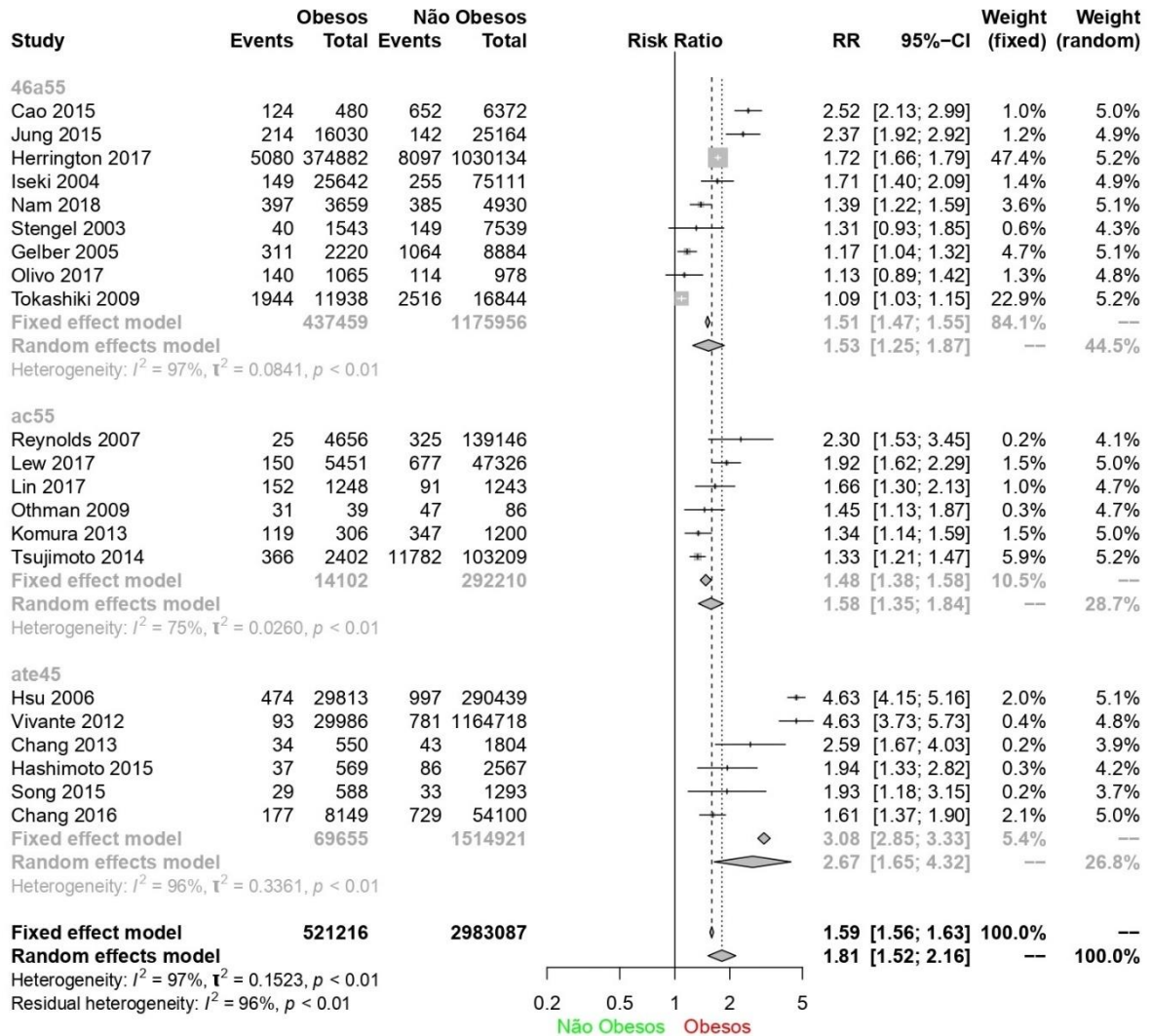


Figura. 4 - Gráfico Forest Plot para análise de sensibilidade por subgrupos por faixas de idade média

Avançando para uma segunda análise de sensibilidade, houve a determinação de subgrupos por faixas etárias com a distribuição dos artigos entre eles, a considerar a idade média basal dos participantes de cada estudo como o valor a ser agrupado, sendo esta uma avaliação adicional em busca do entendimento para a heterogeneidade apresentada.

Por conseguinte, promoveu-se a análise dos subgrupos de faixas etárias: (1) Até 45 anos; (2) Entre 46 e 55 anos e (3) Acima de 55 anos.

Nesse momento, adveio uma heterogeneidade $I^2 = 75\%$ no subgrupo acima de 55 anos, mantendo um RR 1,58 favorável à interpretação dos dados de obesidade cursando com IRC.

Gráfico *Funnel Plot*: Análise da influência do viés de publicação

Uma avaliação importante para a metanálise é entender a possibilidade de um viés de publicação influenciar os dados componentes do trabalho.

Compreende-se como viés de publicação a tendência de os resultados publicados estarem sistematicamente diferentes da realidade, o que apresenta importância no momento da apresentação de uma conclusão.

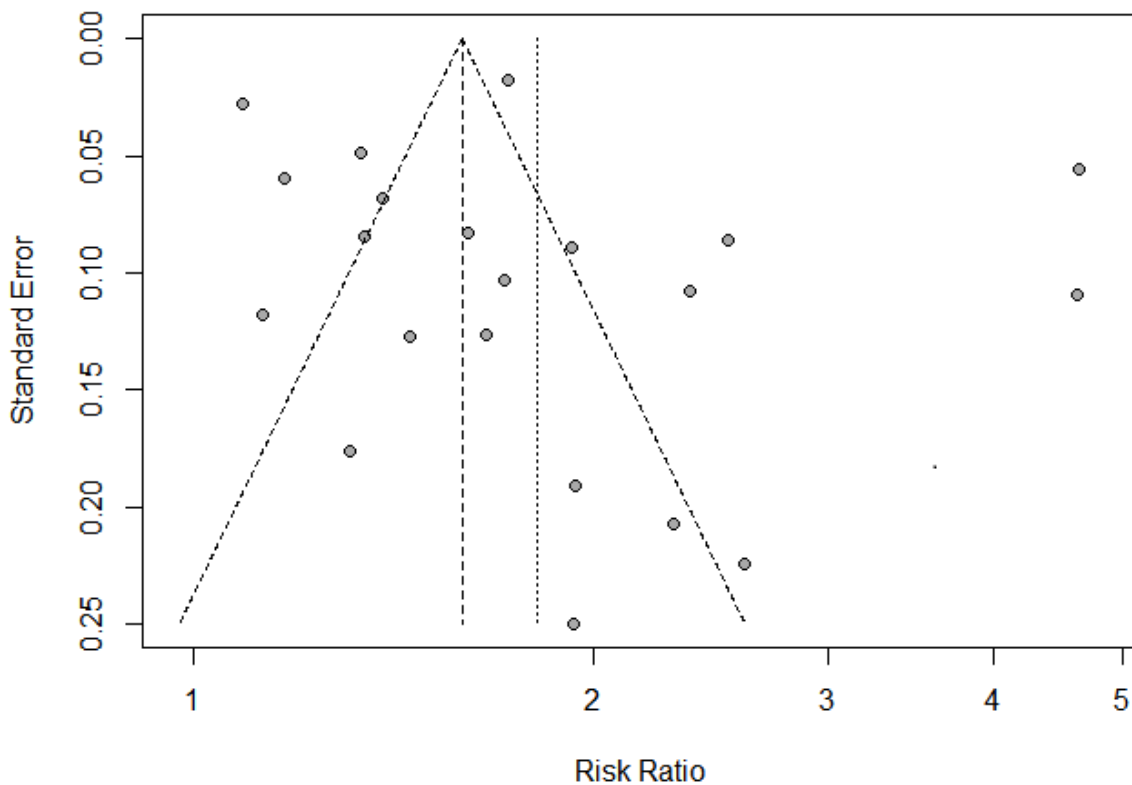


Figura. 5 - Gráfico Funnel Plot dos 21 estudos incluídos na metanálise.

Considerando o padrão de distribuição dos artigos no gráfico apresentado, observa-se que alguns estão próximo à base do triângulo e caracterizam-se por apresentar estudos com amostras reduzidas e conclusões pouco precisas, ao passo que, entre 35-40% dos trabalhos estão próximo ao topo do triângulo e evidenciam seu poder de influenciar o resultado final por deter amostras de maior volume.

A presença de pontos dispersos da área do “funil” reforça a discussão dos fatores relacionados à heterogeneidade apresentada (tamanho da amostra x efeito da exposição) e ainda aqueles vinculados à publicação dos artigos-base da metanálise que merecerão uma investigação mais pormenorizada.

Aplicação da escala AMSTAR para avaliação da qualidade metodológica da Revisão Sistemática

Dentre as ferramentas existente para a avaliação da qualidade de um estudo, a escala AMSTAR (SHEA et al., 2007) é composta por 11 unidades de avaliação metodológica e destaca-se por possuir validação externa e ampla aceitação na literatura. Portanto, aplicamos a escala AMSTAR (disponível no **Suplemento S2**) na presente Revisão Sistemática como forma de compreendermos, efetivamente, a qualidade da investigação realizada e mantivemos os questionamentos na língua inglesa original para que os objetivos primordiais não fossem perdidos na tradução.

Discussão

Comparativo entre os resultados e a literatura existente

Em uma análise preliminar, observa-se que todos os 21 artigos incluídos na avaliação da metanálise foram publicados entre os anos de 2003 e 2018, reforçando o conceito da obesidade como um fator de risco recentemente estudado no desencadeamento da insuficiência renal crônica.

Essa contemporaneidade de estudos também foi observada em outras revisões sistemáticas e metanálises (GAROFALO et al., 2017; ZHANG, JIANG e CHEN, 2015), uma vez que os artigos selecionados eram todos posteriores ao ano de 2007.

Outro tópico a se destacar é a presença de vários estudos, originários do continente asiático, na seleção final da metanálise. Esse achado condiz com o interesse a respeito desse tema naquela região geográfica, inclusive com numerosas publicações com desenho transversal para fins de reconhecimento epidemiológico observadas na literatura (NOMURA, KATO e KITAMURA, 2009; KANSUI et al., 2012).

Destaca-se que todos os artigos incluídos na metanálise foram submetidos à análise de qualidade conforme a escala Newcastle-Ottawa e classificados, no mínimo, como de adequada (boa) qualidade metodológica.

Finalmente, os resultados que confirmam o aumento do risco com o diagnóstico da obesidade para o desenvolvimento da disfunção renal estão em comum acordo com as análises publicadas anteriormente, mesmo quando incluído o componente de estado metabólico na avaliação.

Potenciais limitações do Estudo

Dentre as potenciais limitações, citamos a ausência na metanálise de estudos realizados no Brasil e na América Latina que abordassem a temática em análise e estivessem acessíveis pelos meios de pesquisa utilizados para a inclusão na Revisão Sistemática e Metanálise; sendo esse um possível fator limitante para a reprodutibilidade dos resultados e recomendações em nosso meio, embora a inclusão de bases latinas tenha sido feito justamente para possibilitar a inclusão destes estudos, se existissem.

Outro tópico é a variação da característica de base dos pacientes é descrita como heterogeneidade clínica e pode ser fonte de inconsistência entre os achados de estudos observacionais.

Uma forma de evitar resultados heterogêneos é incluir na revisão sistemática apenas estudos metodologicamente semelhantes (PEREIRA e GALVÃO, 2014), algo que buscamos na presente pesquisa quando incluímos somente estudos de coorte prospectiva ou retrospectiva na população adulta saudável com exposição à obesidade.

Fatores como o tamanho da amostra do estudo, a idade média dos participantes ou o continente de origem podem ter alguma influência na heterogeneidade das metanálises.

Perspectivas de prevenção

Ao buscarmos medidas de prevenção da lesão renal, o foco prioritário deve ser o controle do ganho ponderal, tanto pela estabilização do aumento de peso quanto pela efetiva perda de tecido adiposo.

Dentre as ações primárias de intervenção, incluímos a educação continuada voltada para o recondicionamento alimentar e o treinamento físico, assim como o manejo do estresse.

As ações de diagnóstico e rastreamento podem ser aplicadas através de um exame físico direcionado, incluindo as medições de peso e altura para o cálculo do IMC, além da dosagem laboratorial dos níveis de creatinina e fita reagente de urina para a busca por proteinúria, sendo factível em qualquer nível de atenção à saúde.

Suplementos

S1. Estratégias de Buscas na Literatura

S2. Aplicação da Escala AMSTAR - Qualidade metodológica da Revisão Sistemática

SUPLEMENTO S1: Estratégias de Buscas na Literatura

Descreveremos a seguir as estratégias de busca, pormenorizadas, que foram utilizadas em cada base de pesquisa, com as respectivas datas das buscas e número de artigos retornados:

(1) PubMed Medline:

(((((obesity[MeSH Terms]) OR overweight[MeSH Terms]) OR body mass index[MeSH Terms])) AND (((chronic kidney failure[MeSH Terms]) OR chronic kidney insufficiency[MeSH Terms]) OR albuminuria[MeSH Terms]))

Realizada em 29/07/2018, retornando 3.024 artigos.

(2) LILACS:

(obesity OR obesidad OR obesidade OR overweight OR sobrepeso OR "body mass index" OR "índice de masa corporal" OR "índice de massa corporal") AND ("kidney failure, chronic" OR "fallo renal crónico" OR "falência renal crônica" OR "renal insufficiency, chronic" OR "insuficiencia renal crónica" OR "insuficiência renal crônica" OR albuminuria OR albuminúria)

Realizada em 29/07/2018, retornando 172 artigos.

(3) Biblioteca Virtual em Saúde - BVS:

(obesity OR obesidad OR obesidade OR overweight OR sobrepeso OR "body mass index" OR "índice de masa corporal" OR "índice de massa corporal") AND ("kidney failure, chronic" OR "fallo renal crónico" OR "falência renal crônica" OR "renal insufficiency, chronic" OR "insuficiencia renal crónica" OR "insuficiência renal crônica" OR albuminuria OR albuminúria)

Realizada em 29/07/2018, retornando 5.739 artigos.

(4) Google Academics:

allintitle: obesity "chronic kidney disease" (filtro em qualquer idioma, incluindo patentes e sem incluir citações) => 183 resultados

allintitle: obesity "chronic kidney failure" (filtro em qualquer idioma, incluindo patentes e sem incluir citações) => 02 resultados

Realizada em 16/08/2018, retornando um total de 185 artigos.

(5) Web of Science:

4 = TI=(obesidade OR obesity OR obesidad OR sobrepeso OR overweight OR "índice de massa corporal" OR "body mass index" OR "índice de masa corporal" OR "quetelet´s index")

5 = TI=("chronic kidney disease" OR "chronic kidney failure" OR "fallo renal crónico" OR "falência renal crônica" OR "chronic kidney insufficiency" OR "end-stage kidney disease" OR "chronic renal disease" OR "chronic renal failure" OR "renal impairment" OR albuminuria OR albuminúria)

Pesquisa = #4 AND #5

Realizada em 19/08/2018, retornando um total de 279 artigos.

(6) Scopus:

TITLE ((obesity OR obesidade OR obesidad OR sobrepeso OR overweight OR "body mass index" OR " índice de masa corporal" OR "índice de massa corporal" OR "quetelet´s index") AND ("chronic kidney disease" OR "chronic kidney failure" OR "fallo renal crónico" OR "falência renal crônica" OR "chronic kidney insufficiency" OR "end-stage kidney disease" OR "chronic renal disease" OR "chronic renal failure" OR "renal impairment" OR albuminuria OR albuminúria))

Realizada em 19/08/2018, retornando um total de 247 artigos.

(7) Ovid:

Busca no abstract:

(obesidade or obesity or obesidad or overweight or sobrepeso or "body mass index" or "índice de masa corporal" or "índice de massa corporal" or "quetelet´s index").ab. AND ("chronic kidney disease" or "chronic kidney failure" or "fallo renal crónico" or "falência renal crônica" or "chronic kidney insufficiency" or "end-stage kidney disease" or ESRD or "chronic renal disease" or "chronic renal failure" or "chronic renal insufficiency" or "insuficiencia renal crónica" or "insuficiencia renal crônica" or "renal impairment" or "kidney injury" or "albuminúria" or "albuminuria").ab.

Realizada em 23/08/2018, retornando um total de 1.534 artigos.

(8) The Cochrane Library:

Title, abstract e keywords:

#1 ("obesity"):ti,ab,kw OR ("overweight"):ti,ab,kw OR ("body mass index"):ti,ab,kw

#2 (Kidney Failure, Chronic):ti,ab,kw OR (renal insufficiency, Chronic):ti,ab,kw OR ("albuminuria"):ti,ab,kw

#1 AND #2 = > 500 resultados (04 revisões Cochrane e 496 trials)

Realizada em 23/08/2018, retornando um total de 500 resultados (04 revisões Cochrane e 496 trials).

(9) Scielo:

((OBESIDADE) OR (OBESITY) OR (SOBREPESO) OR (OVERWEIGHT) OR (OBESIDAD) OR (BODY MASS INDEX) OR (ÍNDICE DE MASSA CORPORAL) OR (INDICE DE MASA CORPORAL) OR (QUETELET'S INDEX)) AND ((CHRONIC KIDNEY DISEASE) OR (CHRONIC KIDNEY FAILURE) OR (FALÊNCIA RENAL CRÔNICA) OR (FALLO RENAL CRÓNICO) OR (CHRONIC KIDNEY INSUFFICIENCY) OR (END-STAGE KIDNEY DISEASE) OR (CHRONIC RENAL DISEASE) OR (CHRONIC RENAL FAILURE) OR (CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY) OR (INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA) OR (INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA) OR (RENAL IMPAIRMENT) OR (KIDNEY INJURY) OR (ALBUMINÚRIA) OR (ALBUMINURIA) OR (MICROALBUMINÚRIA))

Realizada em 03/09/2018, retornando um total de 267 artigos.

(10) ProQuest Advanced Technologies & Aerospace Database:

Campo: Resumo

S9: ab(obesity) OR ab(obesidad) OR ab(overweight) OR ab(sobrepeso) OR ab(body mass index) OR ab(quetelet's index)

S8: ab(chronic kidney disease) OR ab(chronic kidney failure) OR ab(chronic kidney insufficiency) OR ab(end-stage renal disease) OR ab(end-stage renal failure) OR ab(chronic renal disease) OR ab(chronic renal failure) OR ab(renal impairment) OR ab(kidney injury) OR ab(albuminuria)

S10: S9 AND S8

Realizada em 31/08/2018, retornando um total de 268 artigos.

SUPLEMENTO S2:

Aplicação da Escala AMSTAR - Qualidade metodológica da Revisão Sistemática

1. Was an 'a priori' design provided? The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.

Yes, confirmed with protocol recorded in PROSPERO.

2. Was there duplicate study selection and data extraction? There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.

Yes, there were two independent data extractors and duplicate study were removed.

3. Was a comprehensive literature search performed? At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Keywords and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.

Yes. Ten electronic sources were searched; all the keywords, MeSH terms and the search strategies were informed in the article.

4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion? The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.

Yes, the status of excluded reports was clearly informed at the methodology.

5. Was a list of studies (included and excluded) provided? A list of included and excluded studies should be provided.

Yes, the list was informed in the results topic.

6. Were the characteristics of the included studies provided? In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.

Yes, the characteristics are in the results topic.

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? 'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

Yes, all the articles included were submitted and evaluated on Newcastle-Ottawa scale of quality.

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

Yes, the scientific quality was analysed in the conclusions and discussion of the article.

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I²). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).

Yes, the tests were performed.

10. Was the likelihood of publication bias assessed? An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).

Yes, the tests and a Funnel Plot graphic were performed.

11. Was the conflict of interest stated? Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

Not applicable, because this systematic review was applied for Master Degree course.

Referências

ARNER P. Introduction: the inflammation orchestra in adipose tissue. **J Intern Med.**, 262:404-7, 2007.

ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. **ABESO 2016**, 4.ed .

CAO, X. et al. Chronic kidney disease among overweight and obesity with and without metabolic syndrome in an urban Chinese cohort Epidemiology and Health Outcomes. **BMC Nephrology**, v. 16, n. 1, p. 85, jun. 2015.

CHANG, A. et al. Lifestyle-related factors, obesity, and incident microalbuminuria: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 62, n. 2, p. 267–275, ago. 2013.

CHANG, Y. et al. Metabolically healthy obesity and development of chronic kidney disease: A cohort study. **Annals of Internal Medicine**, v. 164, n. 5, p. 305–312, mar. 2016.

GAROFALO, C. et al. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. **Kidney International**, v. 91, n. 5, p. 1224–1235, maio 2017.

GARROW JS. Obesity and related diseases. Londres, Churchill Livingstone, 1988: 1-16.

GELBER, R. P. et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 46, n. 5, p. 871–880, 2005.

HASHIMOTO, Y. et al. Metabolically healthy obesity and risk of incident CKD. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 10, n. 4, p. 578–583, abr. 2015.

HERRINGTON, W. G. et al. Body-mass index and risk of advanced chronic kidney disease: Prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. **PloS one**, v. 12, n. 3, p. e0173515, 2017.

HSU, C.Y. et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. **Annals of internal medicine**, v. 144, n. 9, p. 700–702, maio 2006.

ISEKI, K. et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. **Kidney international**, v. 65, n. 5, p. 1870–1876, maio 2004.

JUNG, C. H. et al. The risk of chronic kidney disease in a metabolically healthy obese

population. **Kidney international**, v. 88, n. 4, p. 843–850, out. 2015.

JUNIOR, J. E. R. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, n. 1, p. 1–3, 2004.

KANSUI, Y. et al. Association of body mass index with glomerular filtration rate in Japanese: a cross-sectional study in work-site population. **Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y. : 1993)**, v. 34, n. 2, p. 140–144, 2012.

KOMURA, H. et al. Gender difference in relationship between body mass index and development of chronic kidney disease. **BMC research notes**, v. 6, p. 463, nov. 2013.

LANDIS, J.R.; KOCH, G.G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data Data for Categorical of Observer Agreement The Measurement. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159–174, 2013.

LEW, Q.-L. J. et al. Increased body mass index is a risk factor for end-stage renal disease in the Chinese Singapore population. **Kidney international**, v. 92, n. 4, p. 979–987, out. 2017.

LIN, L. et al. Metabolically healthy obesity and incident chronic kidney disease: The role of systemic inflammation in a prospective study. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 25, n. 3, p. 634–641, mar. 2017.

MATSUZAWA, Y.; TOKUNAGA, K. Simple estimation of ideal body weight from body mass index with the lowest morbidity. **Diabetes Research and Clinical Practice** v. 10, p. 159–164, 1990.

NAM, K. H. et al. Changes in obese metabolic phenotypes over time and risk of incident chronic kidney disease. **Diabetes Obes Metab**, 2018.

NEUMA, T.; BRITO, D. S. Taxa de filtração glomerular estimada em adultos : características e limitações das equações utilizadas Glomerular filtration rate estimated in adults : characteristics and limitations of. 2016.

NOMURA, I.; KATO, J.; KITAMURA, K. Association between body mass index and chronic kidney disease: A population-based, cross-sectional study of a Japanese community. **Vascular Health and Risk Management**, v. 5, p. 315–320, 2009.

OLIVO, R. E. et al. Obesity and synergistic risk factors for chronic kidney disease in African American adults: the Jackson Heart Study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 33, n. 6, p. 992–1001, jun. 2018.

OTHMAN, M.; KAWAR, B.; NAHAS, A. M. EL. Influence of obesity on progression of non-diabetic chronic kidney disease: a retrospective cohort study. **Nephron Clinical Practice**, v. 113, n. 1, p. c16–c23, 2009.

PEREIRA, MAURÍCIO G; GALVÃO, T. F. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 4, p. 775–778, 2014.

REYNOLDS, K. et al. Body mass index and risk of ESRD in China. **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 50, n. 5, p. 754–764, nov. 2007.

RITZ, E.; KOLEGANOVA, N. Obesity and Chronic Kidney Disease. **Seminars in Nephrology**, v. 29, n. 5, p. 504–511, set. 2009.

SHEA, B. J. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Medical Research Methodology**, v. 7, n. 1, p. 10, 2007.

SBN. **Censo de diálise SBN 2018** Disponível em: <<http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>>. [acesso 2019 Mai 28].

SONG, Y. M.; SUNG, J.; LEE, K. Longitudinal relationships of metabolic syndrome and obesity with kidney function: Healthy Twin Study. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 19, n. 5, p. 887–894, 2015.

STENGEL, B. et al. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. **Epidemiology**, p. 479–487, 2003.

TOKASHIKI, K. et al. Decreased body mass index as an independent risk factor for developing chronic kidney disease. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 13, n. 1, p. 55–60, 2009.

TSUJIMOTO, T. et al. The dose-response relationship between body mass index and the risk of incident stage ≥ 3 chronic kidney disease in a general Japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS). **J Epidemiol**, v. 24, n. 6, p. 444–451, 2014.

VERONESE, F. V. et al. Performance of CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate as compared to MDRD equation in South Brazilian individuals in each stage of renal function. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 52, n. 12, p. 1747–1754, 2014.

VIVANTE, A. et al. Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease. **Archives of internal medicine**, v. 172, n. 21, p. 1644–1650, nov. 2012.

WELLS G.A. et al. Newcastle-Ottawa quality assessment scale. **Ottawa Hospital Research Institute**, n. 3, p. 2–4, 2014.

WICKMAN, C.; KRAMER, H. Obesity and kidney disease: potential mechanisms. **Seminars in nephrology**, v. 33, n. 1, p. 14–22, jan. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Consultation on Obesity (1999: Geneva, Switzerland). Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation.

ZHANG, J.; JIANG, H.; CHEN, J. Combined effect of body mass index and metabolic status on the risk of prevalent and incident chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Oncotarget**, v. 8, n. 22, p. 35619–35629, maio 2015.

ZOCCALI, C. Overweight, obesity and metabolic alterations in chronic kidney disease. **Prilozi**, v. 30, n. 2, p. 17–31, dez. 2009

GUIA DE RECOMENDAÇÕES PARA AS LINHAS DE CUIDADOS DA OBESIDADE E DOENÇA RENAL CRÔNICA

1. Apresentação

Este Guia de Recomendações é um produto do Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e foi elaborado com base em um estudo de revisão sistemática com metanálise dos dados acerca do risco que a obesidade traz para a ocorrência da doença renal crônica (PINTO, 2019). Toda a estruturação do fluxo para a sua utilização, bem como as recomendações dele decorrentes, são fruto dos resultados encontrados na pesquisa-fonte realizada.

A utilização deste Guia de Recomendações poderá ocorrer nas dependências dos Hospitais Universitários da rede EBSEERH, tanto na área destinada aos atendimentos ambulatoriais quanto na internação hospitalar, sendo um método de triagem complementar de risco do paciente, possibilitando o seu encaminhamento para serviços especializados e de referência após a alta hospitalar.

2. Objetivos

O Guia de Recomendações tem os objetivos de difundir o conhecimento e ser uma ferramenta para auxiliar as linhas de cuidado dos portadores de obesidade e doença renal crônica atendidos nos Hospitais da rede EBSEERH (BRASIL, 2013).

3. Estruturação dos dados

3.1 Identificação e avaliação clínica

A fim de se estabelecer o passo inicial da avaliação de risco do paciente em questão, objetivando a adequação e individualização das recomendações, faz-se necessário coletar algumas informações relacionadas à identificação, antecedentes pessoais patológicos e hábitos de vida, bem como realizar ou consultar uma avaliação clínica do mesmo que contenha dados de pressão arterial, peso e altura para o cálculo do IMC (ABESO, 2016):

Tabela - 1 - Identificação do Guia de Recomendações

Nome completo	Disfunção renal prévia ou conhecida
Gênero	Tabagismo (sim ou não)
Data de nascimento	Etilismo (sim ou não)
Presença de comorbidades crônicas (descrever)	

Tabela - 2 - Avaliação clínica do Guia de Recomendações

Pressão arterial (mmHg)	Altura (em metros)
Peso (em Kg)	IMC calculado

3.2 Elegibilidade

Com o intuito de definir a elegibilidade do paciente para receber as recomendações, é mandatório que o examinador utilize os dados coletados nos itens anteriores referentes à IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO CLÍNICA para proceder à resposta das seguintes questões:

- a) O paciente é adulto com idade acima de 18 anos?
- b) Possui alguma comorbidade crônica (ex. hipertensão arterial ou diabetes mellitus)?
- c) Apresenta ou conhece ter disfunção renal de base (em especial com filtração glomerular estimada abaixo de 60mL/min/1,73m²)?
- d) Submeteu-se a transplante renal anteriormente?
- e) É portador de obesidade diagnosticada pelo IMC calculado acima de 30?

Assim, são considerados elegíveis para a etapa de triagem do risco e exames complementares, os pacientes adultos, sem comorbidades crônicas diagnosticadas (em especial HAS e DM), sem histórico pessoal de perda de função ou transplante renal e com obesidade confirmada por níveis acima de 30 através do cálculo do índice de massa corporal.

3.3 Triagem laboratorial

Após satisfeita a etapa de elegibilidade, recomenda-se a solicitação e coleta dos exames parcial de urina (possível com fita reagente ou técnica de urinálise a

dependem da disponibilidade no laboratório) e creatinina sérica como meio auxiliar na determinação da filtração glomerular estimada, cuja fórmula mais adequada para o cálculo seria a CKD-EPI em comparação à MDRD (VERONESE et al, 2014).

Tabela - 3 - Avaliação complementar do Guia de Recomendações

Fita reagente de urina	Estimativa da filtração glomerular
Creatinina sérica	

3.4 Recomendações

Os pacientes submetidos ao complemento da avaliação através dos exames citados anteriormente, devem ser individualizados em 02 grupos, a saber:

- a) Portadores de função renal estimada acima de $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ e sem albuminúria observada em fita reagente de urina:
 - Orientações para a perda ponderal como forma de redução de **RISCO** para a doença renal crônica, preferentemente com o acompanhamento de equipe multiprofissional, pois as evidências demonstram que a perda ponderal é capaz de reduzir o risco para a doença renal crônica nos obesos (CHANG, 2016; GAROFALO, 2017);
 - Acompanhamento ambulatorial de modo eletivo a fim do seguimento do risco para IRC.

- b) Portadores de função renal estimada abaixo de $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ e/ou a presença de albuminúria em fita reagente de urina:
 - Recomenda-se proceder a uma avaliação especializada prioritária na Nefrologia, pois há sinais de disfunção renal em **EVOLUÇÃO**, mesmo que de modo incipiente;
 - Recomenda-se a perda ponderal como forma de redução de risco, pois as evidências demonstram que o controle do peso é capaz de reduzir a velocidade de declínio de função renal nos pacientes obesos (GRUBBS et al., 2014);
 - Acompanhamento ambulatorial regular na nefrologia com a realização dos demais exames de diagnóstico e para o seguimento e evolução da IRC.

4. Fluxograma de processos

Apresentando um modo ilustrativo acerca da proposta do Guia de Recomendações, as etapas são conforme a Figura 1.

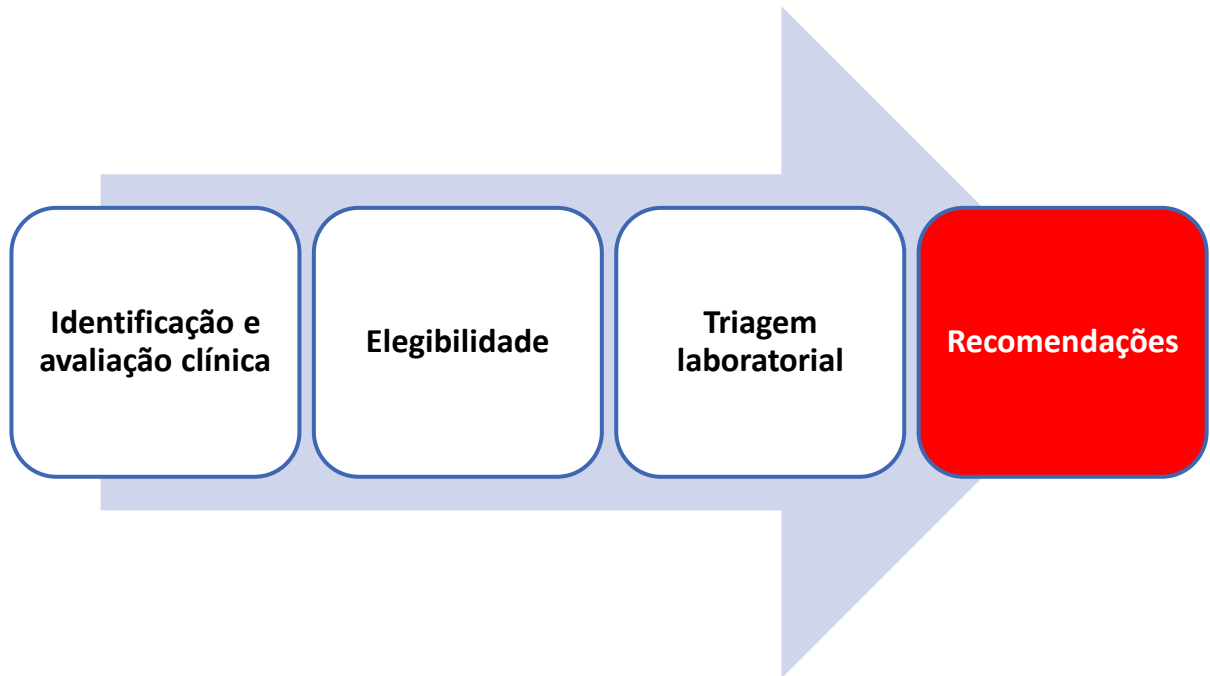


Figura - 1 - Fluxograma de etapas do Guia de Recomendações

A identificação e avaliação clínica são compostas por nome, gênero, data nascimento, comorbidades crônicas, IRC prévia, tabagismo e etilismo, além da verificação da pressão arterial, medição do peso e altura com cálculo do IMC.

Após essa etapa, segue a análise da elegibilidade conforme Figura 2.

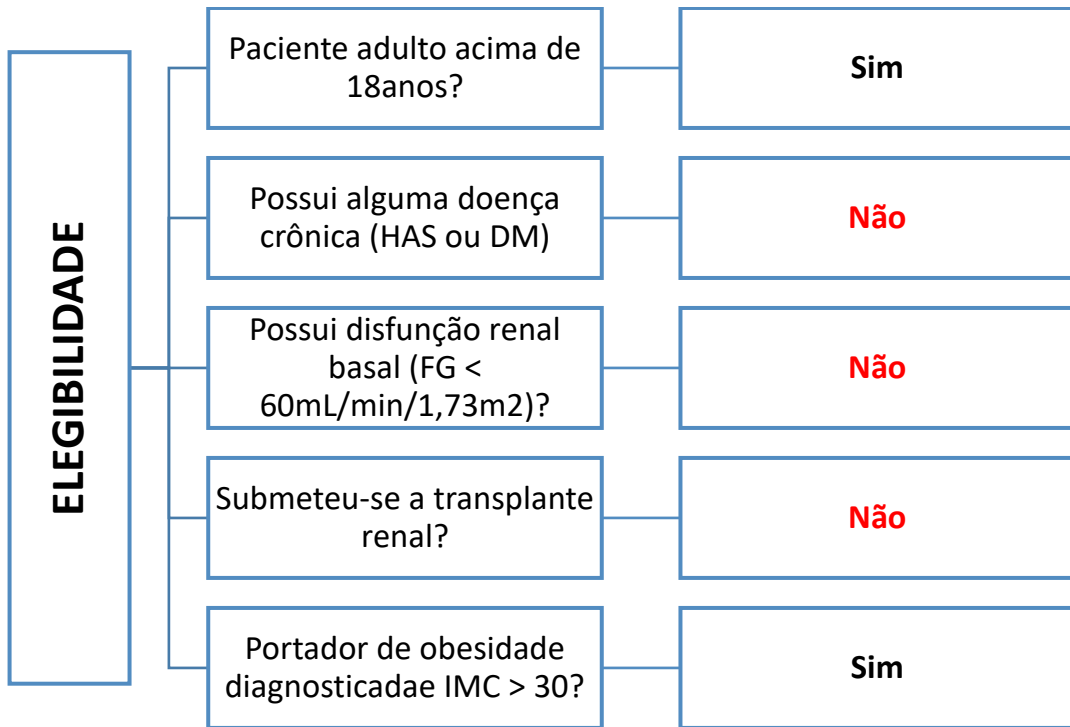


Figura - 2 - Avaliação da elegibilidade do Guia de Recomendações

Na etapa de avaliação da elegibilidade, qualquer das respostas que esteja em desacordo com o preconizado no fluxograma faz com que o paciente não seja elegível para prosseguir para as etapas seguintes.

Atendendo aos critérios estabelecidos na fase de elegibilidade, os pacientes deverão seguir para a fase de Triagem laboratorial (Figura 3) e, posteriormente, concluir a avaliação com as recomendações, conforme Tabela 4.

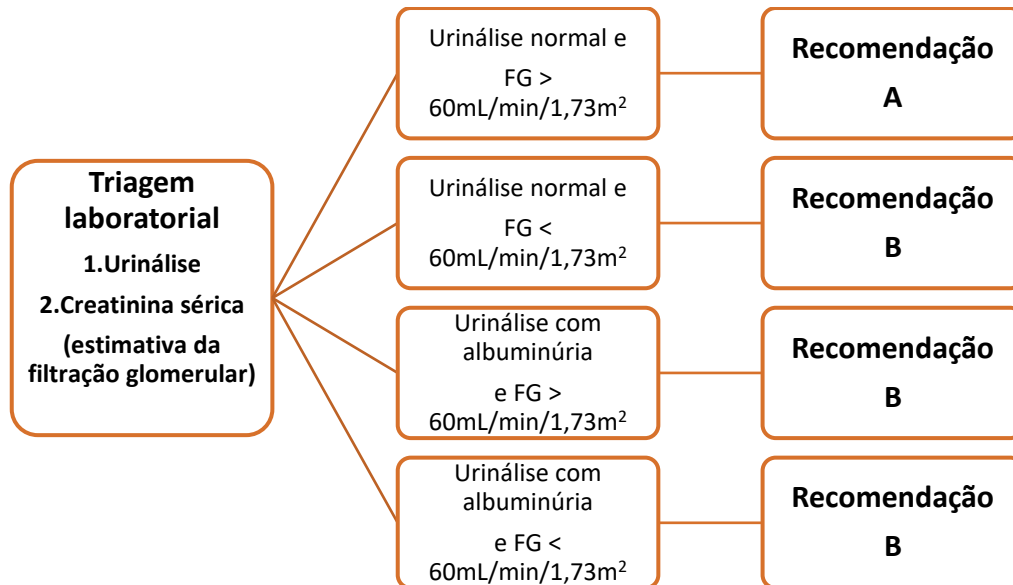


Figura - 3 - Avaliação complementar do Guia de Recomendações

Tabela - 4 - Recomendações para os portadores de obesidade com relação à DRC.

Recomendação A	Recomendação B
<ul style="list-style-type: none"> • Orientar perda ponderal para a redução do RISCO de desenvolver DRC (CHANG, 2016; GAROFALO, 2017); • Acompanhamento ambulatorial de modo ELETIVO na nefrologia para seguimento do risco para DRC. 	<ul style="list-style-type: none"> • Orientar perda ponderal para reduzir velocidade de DECLÍNIO da função renal (Grubbs <i>et al.</i>, 2014); • Acompanhamento ambulatorial de modo PRIORITÁRIO na nefrologia para realizar demais exames diagnósticos e seguir a evolução da DRC.

5. Referências

ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. **ABESO 2016**, 4.ed .

BRASIL. **Ministério da Educação**. Estrutura organizacional dos hospitais sob gestão da EBSEH: Diretrizes técnicas. 2013.

CHANG, Y. *et al.* Metabolically healthy obesity and development of chronic kidney disease: A cohort study. **Annals of Internal Medicine**, v. 164, n. 5, p. 305–312, mar. 2016.

GAROFALO, C.; BORRELLI, S.; MINUTOLO, R.; CHIODINI, P.; NICOLA, L. DE; CONTE, G. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. **Kidney International**, v. 91, n. 5, p. 1224–1235, maio 2017.

GRUBBS, V. et al. Body mass index and early kidney function decline in young adults: a longitudinal analysis of the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 63, n. 4, p. 590–597, abr. 2014.

PINTO, K. R. D. Obesidade como fator preditor para doença renal crônica: Revisão sistemática e metanálise [dissertação]. Porto Alegre, Programa de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica; 2019.

VERONESE, F. V. et al. Performance of CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate as compared to MDRD equation in South Brazilian individuals in each stage of renal function. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 52, n. 12, p. 1747–1754, 2014.