

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



Dissertação | Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina
2012/2013

**MÉTODOS DE SCREENING DA INSUFICIÊNCIA RENAL
CRÓNICA: FÓRMULAS DE ESTIMATIVA, SUAS
LIMITAÇÕES, APLICAÇÕES EM FAIXAS ETÁRIAS E
RELEVÂNCIA CLÍNICA**

Álvaro Miguel Rodrigues Couto Teixeira

Orientador: Dra. Anabela Rodrigues

Métodos de screening de insuficiência renal crónica: fórmulas de estimativa, suas limitações, aplicações em faixas etárias e relevância clínica

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina

Nome: Álvaro Miguel Rodrigues Couto Teixeira

Número de aluno: 200600024

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar

Universidade do Porto

Centro Hospitalar do Porto

Orientador: Dra. Anabela Rodrigues

Diretora da unidade de diálise peritoneal, do departamento de nefrologia do Hospital Geral de Santo António, professora de nefrologia no Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família e amigos, que sempre me acompanharam e apoiaram ao longo de todo o curso de Medicina.

À minha orientadora, Dra. Anabela Rodrigues, agradeço o incentivo, disponibilidade e orientação prestados.

Índice

RESUMO.....	5
ABSTRACT.....	6
ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	7
INTRODUÇÃO.....	8
HISTÓRIA	8
FISIOLOGIA DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR	8
DEFINIÇÃO DE DRC	10
EPIDEMIOLOGIA.....	11
FACTORES DE RISCO / A QUEM AVALIAR A FUNÇÃO RENAL	11
DESENVOLVIMENTO	12
RELEVÂNCIA CLÍNICA DA TFG NA REFERENCIAÇÃO OPORTUNA DE DOENTES.....	12
DETERMINAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL.....	12
COMPONENTE FUNCIONAL	12
EQUAÇÃO COCKCROFT-GAULT	15
EQUAÇÃO MDRD	16
EQUAÇÃO CKD-EPI	17
COMPONENTE ESTRUTURAL	18
TFG EM IDOSOS.....	19
TFG EM CRIANÇAS	20
DRC E DOENÇA CARDIOVASCULAR	21
TFG EM HOSPITALIZADOS.....	22
TFG E GRAVIDEZ	22
TFG EM DESPORTISTAS	22
CONCLUSÃO	23
BIBLIOGRAFIA.....	24
ANEXOS.....	29
ANEXO 1	29
ANEXO 2	30
ANEXO 3	31
ANEXO 4	32
ANEXO 5	33

RESUMO

A doença renal crónica é considerada um problema de saúde pública a nível mundial devido ao aumento da sua prevalência e incidência, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. Esta doença tem surgido com maior frequência devido ao envelhecimento da população e ao aumento dos fatores de risco como hipertensão, diabetes e obesidade. A DRC geralmente apresenta um início insidioso e assintomático, sendo por isso importante definir os pacientes que devem ser avaliados. O diagnóstico e a intervenção precoce são importantes pois podem prevenir, ou melhorar, as complicações decorrentes da diminuição da função renal, retardar a evolução para estágio terminal e melhorar a qualidade de vida destes pacientes. A doença cardiovascular é uma das complicações da DRC que merece especial atenção visto que mesmo estágios ligeiros da doença renal são já fator de risco independente para eventos CV.

A DRC é definida com a presença de marcadores de dano renal parenquimatoso ou TFG $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ por 3 meses ou mais e é dividida em 5 estágios. Existem, no entanto, vários pontos de controvérsia relativamente a esta definição de DRC. O dano renal é confirmado através de albuminúria, definida com $\text{uACR} > 30\text{mg}/\text{g}$ em 2 de 3 amostras de urina. A taxa de filtração glomerular pode ser calculada através da depuração de substâncias exógenas, como a inulina; através da depuração de substâncias produzidas pelo próprio corpo, como a creatinina e a cistatina C; ou através de equações, como a Cockcroft-Gault, a MDRD e a CKD-EPI. A equação CKD-EPI é mais recente e apresenta resultados mais fidedignos que as equações previamente utilizadas.

É importante conhecer as variações “fisiológicas” e as limitações de cada um dos métodos de diagnóstico de modo a reconhecer quando se está na presença da doença em grupos de pacientes como as crianças, idosos, grávidas e desportistas, comparativamente com a restante população.

Palavras-Chave:

Doença Renal Crónica, Taxa de Filtração Glomerular, Albumina, Creatinina, Screening, Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI

ABSTRACT

Chronic Kidney Disease is considered a world's health problem due to its increased incidence and prevalence in developed and in developing countries. This disease is becoming more common in consequence of population's aging and the increment of risk factors such as hypertension, diabetes and obesity. Chronic Kidney Disease usually is presented in an insidious and asymptomatic way, emphasizing the importance of defining which patients should be screened. Diagnosis and early intervention are important because they can prevent, or improve, the complications associated with decreased renal function and delay the progression to a terminal stage and upgrade the life quality of these patients.

Cardiovascular event is one of the major complications of chronic kidney disease and deserves special attention because even the slightest stage of the disease is an independent risk factor to a cardiovascular event.

According to K/DOQI, chronic kidney disease is defined according to the presence of kidney damage markers or glomerular filtration rate $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ for 3 or more months and it is divided in 5 stages. Kidney damage is confirmed by the presence of albuminuria, defined by uACR $> 30 \text{ mg/g}$ in 2 of 3 urine samples. Glomerular filtration rate can be measured through the clearance of exogenous substances such as inulin; through the clearance of substances produced by the body such as creatinine and cystatin C; or through specific equations like Cockcroft-Gault, MDRD and CKD-EPI. The equation CKD-EPI was the last one being developed and presents better performance than the equations previously used.

It is also important to know the physiologic variations and limitations of each one of the screening methods specially if in the presence of certain subgroups like the elderly, children, pregnant and athletes and to be able to recognize a chronic kidney disease in these patients, comparatively with the rest of the population.

Keywords:

Chronic Kidney Disease, Glomerular Filtration Rate, Albumin, Creatinine, Screening, Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

DRC – Doença Renal Crónica

DRCT – Doença Renal Crónica Terminal

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

KDOQI – Kidney Disease Outcome Quality Initiative

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

DCV – doença cardiovascular

EAM – enfarte agudo do miocárdio

uACR – Razão Albumina-Creatinina

NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey

INTRODUÇÃO

HISTÓRIA

Os glomérulos renais foram descritos pela primeira vez em 1662, por Marcello Malpighi e foram por isso denominados como “corpúsculos de Malpighi” durante muito tempo.

No século XIX, foi formulada uma teoria por Carl Ludwig, que defendia que ocorria no glomérulo um processo de ultrafiltração do plasma, no qual a água, os eletrólitos e as pequenas moléculas atravessavam a cápsula de Bowman, enquanto as proteínas dissolvidas no plasma e os elementos figurados do sangue ficavam retidos. Ludwig defendeu também que a energia necessária para este processo era proveniente do trabalho cardíaco.

A comprovação experimental desta teoria surgiu apenas em 1924, quando se verificou que o fluido presente no espaço de Bowman continha glicose e cloreto, mas não proteínas, o que comprovava a teoria de que aquele fluido era um ultrafiltrado do plasma. Esse achado, amplamente confirmado mais tarde, estabeleceu em definitivo o conceito de ultrafiltração glomerular como fenómeno físico e sua importância enquanto evento inicial no processo de formação de urina.

FISIOLOGIA DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR

O sistema urinário, encarregado da produção, coleta e eliminação da urina, é constituído pelos rins, pela pelve renal, que recebe os coletores de urina do parênquima renal, pelos ureteres, bexiga e uretra. Os rins são envolvidos por uma cápsula fibrosa que ao nível do hilo renal se deixa atravessar pela artéria e veia renais, vasos linfáticos e ureter, que transporta a urina do rim até à bexiga. O parênquima renal apresenta duas regiões bastante distintas: uma mais externa, o córtex renal e outra mais interna, a medula renal. Cada rim contém aproximadamente 1 milhão de nefrónios, que são a unidade estrutural e funcional do rim (1). O rim não pode regenerar novos nefrónios e por isso, com a lesão renal, doença ou envelhecimento, há um declínio gradual do número de nefrónios. Cada nefrónio contém um grupo de capilares glomerulares, que formam o glomérulo, onde grandes quantidades de líquido

são filtrados do sangue, e um túbulo, no qual o líquido filtrado é convertido em urina no trajeto para a pelve renal.

Os rins desempenham várias funções vitais no organismo tais como a eliminação de produtos terminais do metabolismo orgânico, como a ureia, creatinina e ácido úrico; regulação da pressão arterial; a regulação das concentrações da água e eletrólitos, tais como sódio, potássio, cloro, bicarbonato e fosfatos; regulação do equilíbrio ácido-base; secreção, metabolismo e excreção de hormonas. Os principais mecanismos através os quais os rins exercem as suas funções são a filtração glomerular, a reabsorção tubular e a secreção tubular (2).

A formação de urina começa com a filtração de grandes quantidades de líquido através dos capilares glomerulares para o interior da cápsula de Bowman. Como a maioria dos capilares glomerulares são relativamente impermeáveis às proteínas, o líquido filtrado vai ser essencialmente livre de proteínas e desprovido de elementos celulares como as hemácias. As concentrações de outros constituintes do filtrado glomerular, incluindo a maior parte dos sais e moléculas orgânicas, são similares às concentrações no plasma.

O fluxo sanguíneo renal drena cerca de 20% do débito cardíaco ou 1.000mL/min. O sangue chega a cada nefrónio por meio da arteríola aferente que é uma ramificação da artéria renal. Esta arteríola dá origem a um conjunto de alças capilares que se enovelam para formar o glomérulo, onde grandes quantidades de líquidos e solutos são filtrados como líquido tubular. As extremidades distais dos capilares glomerulares coalescem para formar a arteríola eferente, que vai formar o primeiro segmento de uma rede capilar secundária ao redor dos túbulos corticais. Deste modo, o nefrónio cortical possui dois sistemas capilares em série e separados pela arteríola eferente, que regula a pressão hidrostática. Os capilares peritubulares drenam para pequenos ramos venosos, que se reúnem para formar veias mais calibrosas até originarem a veia renal (3).

A taxa de filtração glomerular (TFG) é determinada pelas Forças de Starling, isto é, pela soma das forças hidrostáticas e oncóticas através da membrana glomerular. A pressão líquida de filtração representa a soma das forças hidrostáticas e oncóticas que tanto favorecem como se opõem à filtração através dos capilares glomerulares. Essas forças incluem a pressão hidrostática no interior dos capilares glomerulares, que promove a filtração (P_g); a pressão hidrostática na cápsula de Bowman fora dos capilares, que se opõe à filtração (P_b); a pressão oncótica das proteínas plasmáticas, que se opõe à filtração (π_g) e a pressão oncótica das proteínas na cápsula de Bowman, que promove a filtração (π_b) (2).

$$\text{TFG} = L_p S (\Delta \text{ Press\~{a}o Hidrost\~{a}tica} - \Delta \text{ Press\~{a}o Onc\~{o}tica})$$

$$\text{TFG} = L_p S \times [(P_g - P_b) - s \times (\pi_g + \pi_b)]$$

L_p – Porosidade da parede capilar

S – superf\~{i}cie de filtra\~{c}\~{a}o

O gradiente da press\~{a}o hidrost\~{a}tica atrav\~{e}s da parede do capilar glomerular \u00e9 a principal for\~{c}a motriz da filtra\~{c}\~{a}o glomerular. Cerca de 20% do fluxo plasm\~{a}tico renal \u00e9 filtrado para o espa\~{c}o de Bowman. Os capilares glomerulares t\~{e}m uma taxa de filtra\~{c}\~{a}o muito superior que a maioria dos outros capilares devido \u00e0 alta press\~{a}o hidrost\~{a}tica glomerular. No humano adulto m\~{e}dio, a taxa de filtra\~{c}\~{a}o glomerular \u00e9 de cerca de 95+-20mL/min em mulheres e 120+-25mL/min nos homens.

A TFG \u00e9 mantida, normalmente, entre valores estreitos de modo a prevenir altera\~{c}\~{o}es inapropriadas de excre\~{c}\~{a}o de \u00e1gua e solutos. Esta regula\~{c}\~{a}o \u00e9 alcan\~{c}ada atrav\~{e}s de altera\~{c}\~{o}es ao n\~{i}vel do t\~{o}nus arteriolar que afeta tanto a press\~{a}o hidrost\~{a}tica nos capilares glomerulares como o fluxo sangu\~{i}neo renal. Em circunst\~{a}ncias normais a TFG \u00e9 mantida por autoregula\~{c}\~{a}o atrav\~{e}s de um fen\~{o}meno regulado por 3 fatores: reflexo miog\~{e}nico aut\~{o}nomo da arter\~{i}ola aferente, feedback tubuloglomerular e angiotensina II. No entanto, estas respostas mediadas pelas For\~{c}as de Starling podem ser substituídas por mediadores neurohormonais em determinados estados patofisiol\~{o}gicos, como em estados de stress hemodin\~{a}mico e hipovol\~{e}mico, de modo a maximizar a perfus\~{a}o coron\~{a}ria e cerebral.

DEFINI\~{C}\~{A}O DE DRC

A defini\~{c}\~{a}o de doen\~{c}a renal cr\~{o}nica (DRC), publicada em 2002 pela Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) \u00e9 baseada em tr\~{e}s componentes: componente anat\~{o}mico ou estrutural (marcadores de dano renal), componente funcional (baseado na TFG) e um componente temporal. Segundo esta defini\~{c}\~{a}o, qualquer indiv\~{i}duo possui DRC se apresentar TFG <60mL/min/1,73m² ou se TFG > 60mL/min/1,73m² associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso presente h\~{a} pelo menos 3 meses. No entanto, esta defini\~{c}\~{a}o de DRC apresenta algumas controv\~{e}rsias, nomeadamente se o cut off de albumin\~{u}ria deveria manter-se em 30mg/dia e o da TFG em 60 mL/min/1,73m², se os pacientes deveriam ser diagnosticados com base na albumin\~{u}ria para al\~{e}m da TFG, e se n\~{a}o se deveria ter em conta a idade para definir o cut off da TFG nos doentes com DRC.

Stage	Description	GFR (mL/min/1,73m ²)
1	Kidney damage with normal or increased GFR	≥90
2	Kidney damage with mild reduction in GFR	60-89
3	Moderate reduction in GFR	30-59
4	Severe reduction in GFR	15-29
5	Kidney failure	<15 (or dialysis)

EPIDEMIOLOGIA

A DRC é considerada atualmente um problema de saúde pública a nível mundial. Está estimado que a prevalência de doença renal crónica terminal é aproximadamente 700 pessoas por milhão na Europa e 1400 pessoas por milhão nos EUA (4). No ano 2000, nos EUA, aproximadamente 398000 pessoas eram tratadas para DRCT; em 2030 é esperado que esse número aumente para mais de 2 milhões de pessoas (5). Verifica-se também uma elevada prevalência de DRC em países como a Austrália (6) e a China (7).

FACTORES DE RISCO / A QUEM AVALIAR A FUNÇÃO RENAL

Atualmente, vários fatores como o envelhecimento da população, o aumento da prevalência de problemas como obesidade, hipertensão, diabetes, dislipidémia, história familiar de insuficiência renal, doença cardiovascular e fármacos nefrotóxicos aumentam o risco não só de surgimento de DRC mas também de progressão para estágios terminais desta. (4) (8)

Apesar do screening de DRC na população em geral não ser recomendado devido a uma baixa taxa de deteção e a elevados custos, a avaliação da função renal de indivíduos pertencentes a grupos de alto risco, como pacientes com hipertensão, diabetes mellitus e idade superior a 60 mostrou-se a mais eficaz e com melhor relação custo-benefício na deteção de DRC (9) (10).

DESENVOLVIMENTO

RELEVÂNCIA CLÍNICA DA TFG NA REFERENCIAÇÃO OPORTUNA DE DOENTES

A DRC é geralmente assintomática nas suas fases iniciais. Quando surgem os sintomas geralmente vêm associados a complicações como anemia, maior risco de toxicidade farmacológica, DCV, infeções, comprometimento cognitivo e da função física. Estas complicações geralmente surgem em estados mais avançados, podendo mesmo levar à morte antes da evolução da doença renal para DRCT. É por isso importante um diagnóstico precoce da doença (ANEXO 1).

O objetivo de um programa de screening é detetar a doença numa fase pré-clínica de modo a que o tratamento possa ocorrer num estado mais precoce, levando a um melhor prognóstico.

A identificação precoce e a gestão da DRC, nomeadamente em indivíduos de alto risco, tem uma relação custo-benefício positiva e consegue reduzir o risco de evolução para DRCT e doença cardiovascular até 50%. Deste modo, o reconhecimento da existência de dano renal e limitação da deterioração da função renal, muitas vezes assintomática, é essencial na saúde da comunidade (11).

DETERMINAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

A DRC, na maioria dos pacientes, consegue ser detetada com base em dois testes: exame de urina para deteção de proteinúria e exame sanguíneo para estimar a TFG (ANEXO 2). Estes dois testes facilitam a deteção de DRC pois permitem a identificação da doença independentemente da sua causa (12).

COMPONENTE FUNCIONAL

A taxa de filtração glomerular é considerada a melhor medida geral da função renal e a mais facilmente compreendida pelos médicos e pacientes. Ela é definida como a capacidade dos rins de eliminar uma substância do sangue e é expressa como o

volume de sangue que é completamente depurado por unidade de tempo. Normalmente o rim filtra o sangue e elimina os produtos finais do metabolismo proteico, enquanto preserva solutos específicos, proteínas (particularmente albumina) e componentes celulares. Na maioria das doenças renais progressivas, a TFG diminui com o tempo como resultado da diminuição no número total de nefrônios ou da redução da TFG por nefrônio, decorrentes de alterações fisiológicas e farmacológicas na hemodinâmica glomerular (13) (14) (15).

Uma queda na FG geralmente precede o aparecimento de sintomas de falência renal em todas as formas de doença renal progressiva. Portanto, ao monitorizar mudanças na FG estima-se o ritmo de perda da função renal. A aplicação clínica da FG permite ainda prever riscos de complicações da DRC e também proporcionar o ajuste adequado de doses de fármacos nestes pacientes, prevenindo a toxicidade (16).

A FG não pode ser medida de forma direta, contudo se uma substância tem a sua concentração estável no plasma, é livremente filtrada no glomérulo renal, não é secretada, reabsorvida, metabolizada ou sintetizada pelo rim, a sua concentração filtrada é igual à sua quantidade excretada na urina. Assim sendo, a melhor e única maneira correta de medir a TFG é determinar a clearance de substâncias exógenas, que preenchem o critério de marcador ideal da filtração, como a inulina (gold standard), iotalamato- I^{125} , EDTA, DTPA- Tc^{99m} ou iohexol. Como essas substâncias precisam de ser infundidas, a medição da clearance é difícil, requerendo muito tempo quer por parte do paciente, quer da equipa clínica. Por esse motivo e por serem métodos caros, tem-se restringido o seu uso para fins de pesquisa ou em condições patológicas específicas nas quais as técnicas mais simples não são suficientes (17).

Equação para cálculo da TFG através de um marcador ideal:

$$TFG = Us \times V / Ps = Cs$$

s – marcador ideal

Cs – clearance de “s”

Us – concentração urinária de “s”

Ps – concentração plasmática de “s”

V – taxa de fluxo urinário

Na prática clínica, a TFG é avaliada através de substâncias que normalmente são produzidas pelo corpo, como a ureia, a creatinina e mais recentemente a cistatina C. A ureia não é um método confiável, uma vez que os seus níveis podem sofrer variações por razões não relacionadas com a TFG como uma dieta rica em proteínas, destruição tecidual, hemorragia gastrointestinal, terapia com corticoides e doença hepática. Além

disso, 40 a 50% da ureia filtrada pode sofrer reabsorção, embora a proporção esteja reduzida na IR avançada (14) (18).

Durante muitos anos, os níveis de creatinina sérica foram a base da determinação da função renal, pois era considerada o marcador endógeno com perfil que mais se assemelhava à de um marcador ideal. A creatinina é produzida pelo corpo a uma taxa relativamente constante em condições normais e é de fácil e econômica avaliação (19). Contudo, apresenta várias limitações: a creatinina para além de ser livremente filtrada pelos glomérulos sofre secreção tubular e, como resultado, vai tender a sobrevalorizar a TFG (ANEXO 3); a creatinina sérica depende diretamente da massa muscular, que varia com o sexo, idade e raça (20); outros fatores podem alterar os níveis de creatinina sem alterar a TFG como alterações na dieta proteica, exercício e fármacos como a cimetidina (21) e fibratos (22); a relação inversa da creatinina com a TFG não é direta, o que significa que o nível de creatinina só aumentará após a TFG ter decaído cerca de 50%-60% do seu nível normal (23). Por estes motivos, o uso isolado da creatinina sérica para estimar a TFG é insatisfatório e leva a atrasos no diagnóstico e no tratamento da DRC (13) (15) (24).

Clinicamente, o método mais utilizado para obter informações sobre a taxa de filtração glomerular é o da depuração de creatinina, com coleta de urina ao longo de 24 horas, no qual a excreção de creatinina urinária é dividida pela concentração de creatinina sérica. Devido a estudos realizados e à dificuldade em obter uma coleta correta de urina de 24 horas, a Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) formulou guidelines afirmando que a medição da clearance de creatinina através da coleta de urina de 24 horas não apresentava melhores resultados, na avaliação da TFG, que a obtida através de equações (25) (13). No entanto, em algumas situações como indivíduos em dietas vegetarianas, tomando suplementos de creatina, amputados, extremos de idade e de tamanho corporal e paraplegia, as equações têm o seu uso limitado e a estimativa da FG pela depuração da creatinina com urina de 24 horas é recomendado (13) (18) .

Equação para cálculo da depuração de creatinina:

$$\text{Ccr} = \text{Ucr} \times \text{V} / \text{Pcr}$$

Ccr – clearance de creatinina

Ucr – concentração urinária de creatinina

Pcr – concentração plasmática de creatinina

V – taxa de fluxo urinário

A cistatina C é um inibidor da protease da cisteína, com baixo peso molecular e é produzida pelas células nucleadas de modo constante (26). Este marcador tem sido estudado e é apontado como uma alternativa à creatinina sérica para determinar a TFG, pois é livremente filtrado através da membrana glomerular, reabsorvido e catabolizado pelas células tubulares e é menos afetado pela idade, sexo, etnia e massa muscular que a creatinina (27). Segundo alguns estudos, a cistatina C, enquanto marcador da TFG, apresenta melhor performance que a creatinina e que as primeiras equações para cálculo da TFG baseadas na creatinina. Contudo, este marcador nem sempre é fiável pois a sua síntese está aumentada em fumadores, pacientes com hipertiroidismo e medicados com glucocorticoides (28). Apesar da cistatina C ajudar no reconhecimento de IRC precoce sem a necessidade de ajuste para a idade e dados antropométricos, vários grupos como o CKD-EPI, desenvolveram equações com base na cistatina C isoladamente e em combinação com a creatinina, usando métodos semelhantes aos usados para as equações com a creatinina. No entanto, de acordo com a KDIGO e NFK K/DOQI, a determinação da TFG com base na cistatina C não apresenta maior precisão que a TFG obtida com a creatinina (29). A vantagem da equação da cistatina C é ser menos sujeita ao efeito da idade, sexo e raça. Foi também verificado que a equação que combina a creatinina e a cistatina C apresentava maior sensibilidade e precisão na determinação da TFG que cada uma das equações independentemente (30).

Estas equações têm em atenção fatores fisiológicos e demográficos, tais como a idade, sexo e raça, que afetam os valores da creatinina sérica. As fórmulas mais conhecidas e comumente usadas são as de Cockcroft e Gault (31), MDRD (32) e CKD-EPI (33) (ANEXO 4). Em crianças, duas fórmulas foram sistematicamente avaliadas: a equação de Schwartz (34) e a de Counahan-Barrat (35).

EQUAÇÃO COCKCROFT-GAULT

$$\text{Ccr} = (140 - \text{idade} \times \text{peso}) / (72 \times \text{Pcr}) \times 0,85 \text{ (se mulher)}$$

A equação de Cockcroft-Gault foi delineada para avaliar a depuração de creatinina sem ajuste para a área de superfície corporal e inclui um coeficiente de peso corporal (36). Na sua descrição original, esta equação baseou-se na excreção urinária em homens caucasianos hospitalizados, com idades entre os 18 e 92 anos e com função

renal normal. Não foi padronizada para uma superfície corporal de 1,73m² e uma correção para mulheres foi necessária. Frequentemente a equação superestima a TFG devido à secreção tubular da creatinina (31). Para além disso, a inclusão do coeficiente de peso corporal no numerador da equação de CG é responsável por uma elevada superestimação da função renal quando aplicada a indivíduos com excesso de peso (37). Este facto torna-se relevante tendo em conta a epidemia de obesidade nos países desenvolvidos (38).

EQUAÇÃO MDRD

$$\mathbf{eTFG = 1,86 \times Pcr^{-1,154} \times idade^{-0,203} \times 0,742 \text{ (se mulher)} \times 1,21 \text{ (se raça negra)}}$$

Atualmente, a equação MDRD substituiu a equação de Cockcroft-Gault. A equação foi desenvolvida com base no estudo Modification of Diet in Renal Disease em pacientes com DRC e não incluiu indivíduos sem DRC. Foi usado no seu desenvolvimento a depuração de Iotalamato-I¹²⁵ e como tal, a equação estima a TFG e não a depuração de creatinina. A equação foi reescrita para o seu uso com creatinina standardizada. A ausência dos coeficientes peso corporal e ajuste para a área da superfície corporal tornam esta equação possível de utilizar na ausência destes valores e evita que a obesidade ou edemas sejam fatores confundidores. A TFG real e a obtida através da MDRD são muito próximas para resultados <60mL/min/1,73m². A principal limitação da equação MDRD é que tende a subestimar a TFG em níveis elevados de TFG, nomeadamente acima de 60mL/min/1,73m² (39) (40) (41) (42). A equação do MDRD foi já testada em numerosas populações, incluindo afro-americanos, europeus, asiáticos, diabéticos e não-diabéticos, com ou sem doença renal, potenciais dadores e recetores de rins. Estes estudos demonstraram que em populações americanas ou europeias, a equação apresentou uma precisão razoável para pacientes não-hospitalizados mas com DRC (43). A equação não evidencia os mesmos resultados noutras populações devido a diferenças de dieta ou na massa muscular, que são fatores modificantes da creatinina e não são tidos em conta na equação. Para além disso, ainda não é claro se a equação pode ser aplicada a determinados grupos como crianças, idosos com mais de 70 anos, transplantados renais, amputados e algumas raças ou etnias dos EUA (44). Em grávidas, esta equação subestima significativamente a TFG, demonstra menor precisão que a clearance de creatinina e não é sensível o suficiente para ser usada como método de screening nesta população (45).

Vários estudos compararam a performance das equações de CG e MDRD e concluiu-se que a equação MDRD é mais precisa e possui melhores resultados, especialmente em idosos e obesos (18).

EQUAÇÃO CKD-EPI

O grupo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) publicou em 2009 uma nova equação que é esperada que venha a substituir a atualmente usada do MDRD. A fórmula foi obtida a partir de uma base de dados obtida a partir de 10 estudos, contendo indivíduos com e sem DRC, e avaliada posteriormente em mais 16 estudos. A CKD-EPI usa as mesmas variáveis que a MDRD, mas comparativamente apresenta melhor desempenho e previsão do risco. A CKD-EPI tem menos viés, nomeadamente para $TFG > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, mantendo contudo uma precisão num nível inferior ao desejado (32) (33).

Em 2012, o grupo CKD-EPI, escreveu duas novas equações, uma baseada apenas na cistatina C e outra combinando a cistatina C e a creatinina. Como já foi referido anteriormente, a equação baseada apenas na cistatina C não demonstrou ser mais precisa que a baseada na creatinina, enquanto a combinação dos dois marcadores apresentou maior precisão e sensibilidade que cada uma delas independentemente.

Uma limitação comum às equações que usam a concentração de creatinina sérica para determinar a função renal é a suposição que a produção de creatinina é estável ao longo do tempo e semelhante entre todos os pacientes. Como resultado, estas equações não deverão ser usados em situações em que a função renal esteja a diminuir rapidamente, como na insuficiência renal aguda (IRA). Para além disso, as equações devem ser usadas com precaução em pacientes com extremos de massa corporal, visto subestimarem a TFG em pacientes com elevada massa muscular e sobrevalorizarem a TFG em pacientes com baixa massa muscular (46).

COMPONENTE ESTRUTURAL

Indivíduos saudáveis geralmente eliminam pequenas quantidades de proteína na urina. Um aumento persistente de excreção proteica é geralmente sinônimo de dano renal. A albuminúria é um marcador sensível e específico em pacientes com diabetes, hipertensão e doenças glomerulares, sendo por isso o marcador mais comum de doença renal em adultos. O aumento da excreção de proteínas não-albumina, na ausência de albumina, ocorre em algumas doenças tubulointersticiais associadas a um déficit na reabsorção de proteínas filtradas. Esta situação é mais frequente em crianças do que em adultos (12).

A adição de albuminúria é um dos pontos controversos na definição mais recente de DRC. Esta foi adicionada devido ao maior risco de mortalidade e de progressão para estágios 5 em diálise com níveis elevados de albuminúria, independentemente da TFG. Além disso, valores de albumina não detetados nas fitas reagentes, podem já sinalizar risco de evento CV e/ou de nefropatia incipiente.

A albuminúria pode ser determinada pelo teste com fitas reagente. Apesar deste teste, de baixo custo e fácil aplicação, ser muito utilizado na prática clínica e ser frequentemente recomendado na detecção precoce de DRC, a sua utilidade para detecção precoce é significativamente limitada devido a baixa sensibilidade (não é sensível o suficiente para detetar níveis de albumina $<300\text{mg/L}$), elevada dependência do técnico e evidência limitada na relação custo-benefício em populações de alto risco (47) (48). Se os valores de albumina estiverem entre 30 e 300mg/dia é considerado microalbuminúria, enquanto que se forem superiores a 300 mg/dia é considerado proteinúria. Quando a proteinúria é detetada, a próxima etapa é a sua quantificação, que pode ser realizada através da urina de 24 horas ou numa amostra de urina isolada corrigida para creatinina urinária (49). A avaliação de proteinúria em volume de 24 horas é considerada o gold-standard para a quantificação de albuminúria mas, na prática clínica, a coleta de 24 horas é inconveniente para o paciente, está sujeita a resultados incorretos devido a coleta incompleta de urina e a apreciáveis variações intraindividuais consequentes de variadas atividades, de dieta e hidratação (47). O uso da razão proteína/creatinina ou albumina/creatinina (uACR), em amostra isolada, é tido como um método de mensuração menos sujeito a erros de coleta. Correlaciona-se de forma importante com a medida em 24 horas, principalmente quando é utilizada a primeira amostra da manhã (50).

O método preferido para determinação de albuminúria é a razão albumina-creatinina medida na primeira urina matinal (51). Na impossibilidade de amostra da 1ª urina matinal, uma amostra isolada para uACR é aceitável. As recomendações atuais são

que os valores de cut off devem ser maiores que 30mg/g para uACR e maiores que 200mg/g para a razão proteína total/creatinina. Mesmo com valores da TFG > 60mL/min/1,73m², a presença de uACR > 30mg/g determina um risco aumentado de evolução para DRCT. Neste método é necessário ter cuidado com a presença de fatores que possam alterar a eliminação de creatinina, como a massa muscular. Em pacientes com baixa massa muscular, a uACR pode apresentar valores mais elevados, enquanto em pacientes com elevada massa muscular pode ocorrer o oposto (52).

Os indivíduos pertencentes ao grupo de risco para DRC que apresentam resultado negativo para proteinúria no teste com fita reagente, deveriam ser testados quanto à presença de microalbuminúria. Para tal, estão atualmente disponíveis vários métodos que utilizam anticorpos (radioimunoensaio, turbidimetria, nefelometria e ELISA) ou cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), que medem não somente a albumina imunorreativa, mas também a albumina intacta não imunorreativa (53).

Tanto a proteína total como a excreção de albumina podem estar elevadas transitoriamente devido a um grande número de fatores, incluindo infecção do trato urinário, stress hemodinâmico (exercício, febre, ICC) ou perturbações metabólicas (hiperglicemia), o que enfatiza a importância da repetição dos testes para confirmar o diagnóstico de DRC. A DRC está presente se 2 em 3 testes forem positivos (54) (51).

Vários estudos realizados demonstraram, consistentemente, que a albuminúria e a proteinúria predizem os riscos, de forma clara e independente, da progressão da DRC, da doença cardiovascular e outras causas de mortalidade. Além disso, combinando a medição de albuminúria com a TFG, é-nos fornecido, de forma sinérgica, a estratificação do risco tanto para doença CV como DRC (55) (56) (57).

TFG EM IDOSOS

O aumento da taxa de comorbidades na população, como a obesidade, hipertensão e diabetes, tem provocado um aumento na prevalência da DRC. Outro fator que tem contribuído para o aumento da prevalência de DRC é o aumento da esperança média de vida da população a nível mundial. O próprio aumento da longevidade provoca o aumento da probabilidade de desenvolver diabetes, hipertensão e aterosclerose, que são prejudiciais para o rim. Para além disso, o envelhecimento populacional aumenta também o risco de exposição a medicamentos nefrotóxicos como AINE (ex. artrite), antibióticos, quimioterapia, IBP e agentes de contraste em métodos diagnóstico. Em vários estudos, foi observada uma redução da TFG da ordem de 1mL/min/ano após os

50 anos, independentemente da ocorrência de comorbidades ou de redução da função cardíaca.

Várias alterações estruturais e funcionais ocorrem nos rins com o passar dos anos, como a diminuição da massa renal e conseqüente atrofia renal, alterações glomerulares, diminuição do número de túbulos renais e alterações vasculares. É por isso difícil diferenciar uma diminuição da TFG relacionada com a idade da relacionada com a DRC, no idoso. Deste modo, o diagnóstico de DRC no idoso deve ser obtido com base não apenas na TFG mas também na presença de outros marcadores da doença renal, como alterações do sedimento urinário.

Esta é uma das áreas de controvérsia relativas à nova definição de DRC, pois há quem defenda que não se deveria usar a TFG para definir DRC em pacientes de idade mais avançada, uma vez que nestes doentes os processos de envelhecimento são confundidores. Além disso, mais significativo do que avaliação momentânea da TFG pode ser o perfil evolutivo decrescente desse valor, nem sempre facilmente presumível.

TFG EM CRIANÇAS

Em crianças e adolescentes com doença renal crónica e com normal equilíbrio hidroelectrolítico, a análise de urina pode ser completamente normal. Por esse motivo, a TFG pode servir como único sinal de insuficiência renal nestes indivíduos. Uma identificação precoce no desenvolvimento da insuficiência renal é o melhor modo de evitar o desenvolvimento de insuficiência renal crónica terminal em crianças, adolescentes e adultos jovens.

As equações mais utilizadas nesta faixa etária são a equação de Schwartz e a de Counahan-Barrat.

Equação de Schwartz

$FG \text{ (mL/min)} = 0,55 \times \text{altura} / \text{Creatinina sérica}$

Equação de Counahan-Barrat

$FG \text{ (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 0,43 \times \text{altura} / \text{Creatinina sérica}$

Age (mo)	Mean GFR \pm SD (mL/min/1,73m ²)
$\leq 1,2$	52 \pm 9,0
1,2 – 3,6	61,7 \pm 14,3
3,6 – 7,9	71,7 \pm 13,9
7,9 – 12	82,6 \pm 17,3
12 – 18	91,5 \pm 17,8
18 – 24	94,5 \pm 18,1
> 24	104,4 \pm 19,9

Adaptado de: *Measurement and Estimation of GFR in Children and Adolescents*

DRC E DOENÇA CARDIOVASCULAR

O Framingham Heart Study, NHANES I entre outros estudos demonstraram uma relação inversa entre a função renal e o risco de evento CV. Para além do risco de evolução para DRCT, pacientes com DRC apresentam risco muito mais elevado de DCV. Pacientes com DRC no estágio 1-3 apresentam 25 a 100 vezes maior risco de eventos CV do que renais, sendo apenas no estágio 5 que a evolução para DRCT é mais provável (58) (59) (60). Em pacientes em diálise, a probabilidade de DCV aumenta 10 a 100 vezes em comparação com a população em geral (61). Os fatores de risco CV relacionados com o rim, como a hipertensão, anemia, hipervolemia e toxinas urémicas costumam surgir com valores de TFG <60 ml/min/1,73m², apesar do risco CV ser já mais elevado com valores superiores de TFG (ANEXO 5). Este facto ocorre devido a aterosclerose subclínica na circulação renal, desenvolvida em fases precoces da disfunção renal.

Contudo, a relação entre doença CV e DRC é complexa, e a própria DCV desempenha um papel importante no desenvolvimento da doença renal (62).

As fórmulas de Cockcroft-Gault e MDRD podem ser usadas para avaliação da função renal em pacientes com EAM ou insuficiência cardíaca (IC), permitindo uma avaliação mais precisa que a fornecida pelos valores séricos de creatinina (63). Num estudo recente verificou-se que a equação MDRD era a mais adequada na avaliação clínica e na estratificação do risco (64). Foi demonstrado que a TFG e uACR são fatores de risco fortes e independentes para DCV e quando combinados têm efeito sinérgico sobre previsão do risco.

TFG EM HOSPITALIZADOS

Determinar a TFG em pacientes hospitalizados é importante para ajustar a posologia de fármacos, mas permanece uma tarefa difícil. Em primeiro lugar, os métodos de estimativa da TFG não são preconizados para situações agudas e de instabilidade clínica. No entanto, essa estimativa pode alertar o clínico para doentes com risco de exposição a doses elevadas de fármacos, e em procedimentos nefrotóxicos, como o uso de contraste, de modo a tentar evitar a iatrogenia (33).

TFG E GRAVIDEZ

Durante a gravidez, os rins maternos sofrem adaptações caracterizadas por aumento substancial da TFG, tipicamente 50% acima dos valores antes da gravidez. A maioria das mulheres, mesmo com história de dano renal, consegue adaptar-se a este aumento da TFG, mas em algumas mulheres a função renal vai ficando cada vez mais comprometida, podendo ocorrer danos irreversíveis (45). O dano renal pode também ocorrer em mulheres sem problemas renais prévios, nomeadamente no contexto de pré-eclâmpsia. Para além de ocorrer um aumento da TFG, verifica-se uma diminuição dos níveis séricos de creatinina, como reflexo da hemodiluição devido ao aumento do volume plasmático e da hiperfiltração. É por isso importante controlar a função renal na gravidez, de modo a minimizar as complicações maternas e fetais (65).

TFG EM DESPORTISTAS

Na medicina desportiva, a creatinina é usada para avaliar o estado geral de saúde dos atletas, nomeadamente em desportos em que o equilíbrio hidroelectrolítico é essencial. Além disso, a concentração urinária de creatinina é usada para validação nos testes antidoping (66).

Foram realizados estudos comparando atletas com a população em geral e foi verificado que os níveis séricos de creatinina eram superiores nos atletas do que nos indivíduos com a mesma idade, mas sedentários. Este facto demonstra a importância da massa muscular ao nível da produção de creatinina. Por esse motivo, para calcular

a TFG em desportistas é aconselhado o uso das equações, pois permitem o cálculo tendo em conta os fatores que alteram a concentração de creatinina (67).

Em termos de suplementação, os suplementos à base de creatina e dietas hiperproteicas não estão contraindicadas em desportistas com função renal normal, no entanto devem ser evitadas em atletas com função renal comprometida.

CONCLUSÃO

A DRC é uma doença que tem assumido grande protagonismo como problema de saúde pública e cuja evolução clínica depende da fase em que é diagnosticada, do encaminhamento precoce para acompanhamento nefrológico e da implementação de medidas que retardem a sua progressão para DRCT. A principal complicação desta doença é o elevado risco de desenvolver DCV. O diagnóstico precoce deve ser realizado em indivíduos com alto risco de desenvolver DRC e a melhor maneira para avaliar a função renal é através da medição de uACR e do cálculo da TFG, com a equação CKD-EPI. Esta equação apresenta maior sensibilidade e precisão que a anteriormente desenvolvida pelo MDRD. Contudo, novas pesquisas continuam a ser necessárias em subgrupos de doentes, particularmente nos idosos pela sua relevância epidemiológica, em que é importante conhecer melhor a informação prognóstica dos meios de estimativa de TFG face ao processo fisiológico do envelhecimento.

BIBLIOGRAFIA

1. Kanwar YS, Venkatachalam MA (1992) Ultrastructure of glomerulus and juxtaglomerular apparatus, chap. 1. In: Windhager EE Handbook of physiology section 8: Physiology vol.1 Oxford University Press, NY, pp3-40.
2. Guyton AC, Hall JE. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical Physiology. 11th Edition. 2006.
3. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition.
4. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. Lancet. 2005 e 365(9456):331-340.
5. Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, et al. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. J Am Soc Nephrol. 2005 e 16:3736-3741.
6. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. J Am Soc Nephrol. 2003 e 2):S131-S138., 14 (suppl.
7. Chen J, Wildman RP, Gu D, et al. Prevalence of decreased kidney function in Chinese adults aged 35 to 74 years. Kidney Int. 2005 e 68:2837-2845.
8. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA. 2007 e 298(17):2038-2047.
9. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. BMJ. 2006;333:1047.
10. Collins AJ, Vassalotti JA, Wang C, et al. Who should be targeted for CKD screening? impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. Am J Kidney Dis. 2009;53(Suppl 3):S71-S77.
11. Johnson DW. Evidence-based guide to slowing the progression of early renal insufficiency. Intern Med J 2004; 34: 50-57.
12. Joseph A. Vassalotti, MD; Lesley A. Stevens, MD; Andrew S. Levey, MD; Testing for chronic kidney Disease: A position statement from the National Kidney Foundation; 2008.
13. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39:(Suppl 2):S1-S246.
14. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. Kidney Int 1990; 38:167-84.
15. Praxedes JN. Diretrizes sobre hipertensão arterial e uso de anti-hipertensivos na doença renal crônica. J Bras Nefrol 2004; 26:44-6.

16. Pecoits-Filho, Roberto; *Diagóstico de Doença Renal Crónica: Avaliação da Função Renal*; J Bras Nefrol Volume XXVI- nº3- Supl. 1. 2004.
17. Bastos, Marcus Gomes; Kirsztajn, Gianna Mastroianni; *Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise.* s.l. : J Bras Nefrol 2011; 33(1):93-108.
18. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. *Assessing kidney function – Measured and estimated glomerular filtration rate.* New Engl J Med 2006; 354:2473-83.
19. Schwartz, George J.; L.Furth, Susan; *Glomerular Filtration Rate measurement and estimation in chronic kidney disease*; *Pediatr Nephrol* (2007) 22:1839-1848.
20. Toto RD. *Conventional measurement of renal function utilizing serum creatinine, creatinine clearance, inulin and para-aminohippuric acid clearance.* *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4:505–509.
21. Hilbrands LB, Artz MA, Wetzels JF, Koene RA. *Cimetidine improves the reliability of creatinine as a marker of glomerular filtration.* *Kidney Int* 1991; 40:1171–1176.
22. Hottelart C, El Esper N, Rose F, Achard JM, Fournier A. *Fenofibrate increases creatininemia by increasing metabolic production of creatinine.* *Nephron* 2002; 92:536–541.
23. Pinto PS, Silva FJ, Munch ECSM et al. *Inadequabilidade da creatinina sérica na identificação precoce da disfunção renal.* *J Bras Nefrol* 2004; 26:196-201.
24. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Meyers BD. *Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients.* *Kidney Int* 1985; 28:830-8.
25. Walser M: *Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure.* *Am J Kidney Dis* 32:23-31, 1998.
26. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A (2005) *Cystatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research.* *Clin Biochem* 38:1-8.
27. Shlipak MG, Sarnak M, Katz R, et al. *Cystatin-C and risk for mortality and cardiovascular disease in elderly adults.* *N Eng J Med.* 2005; 352:2049-2060.
28. Thomas C, Thomas L. *Renal Failure-measuring the glomerular filtration rate.* *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106:849-54.
29. Tidman M, Sjostrom P, Jones I. *A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two.* *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23:154-160.
30. Levey AS, Lesley AI, et al. *Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C.* *N Engl J Med* 2012; 367:1.

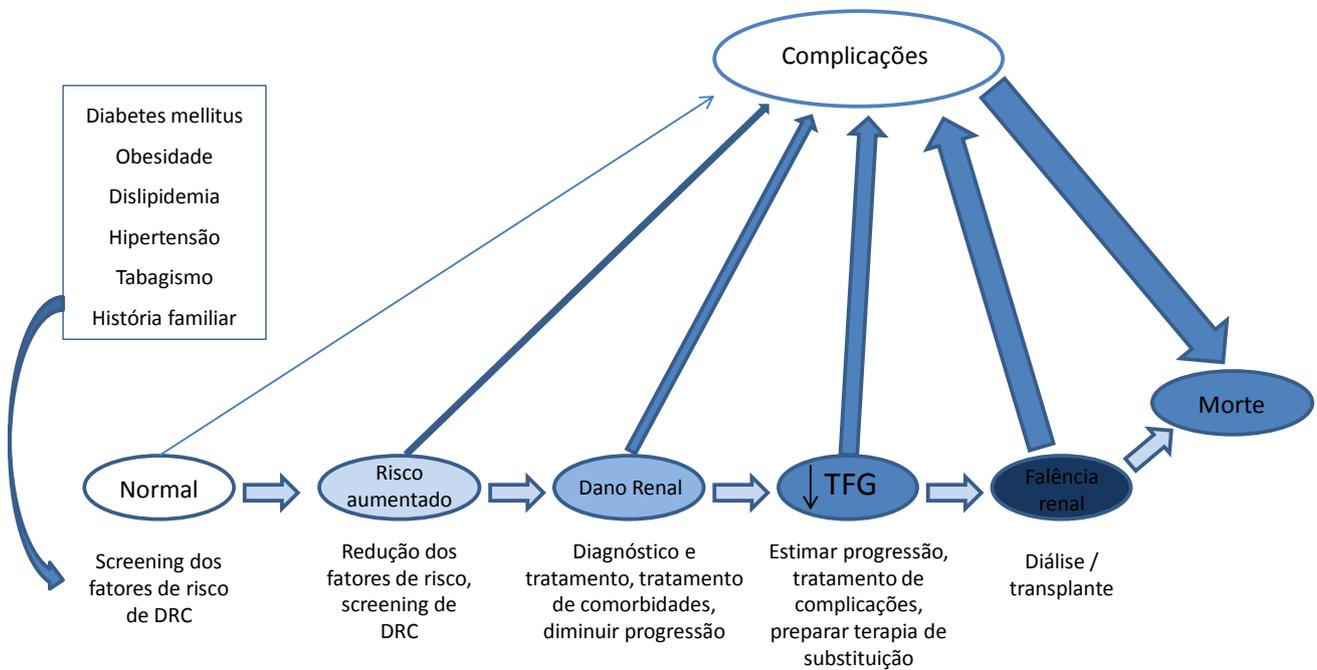
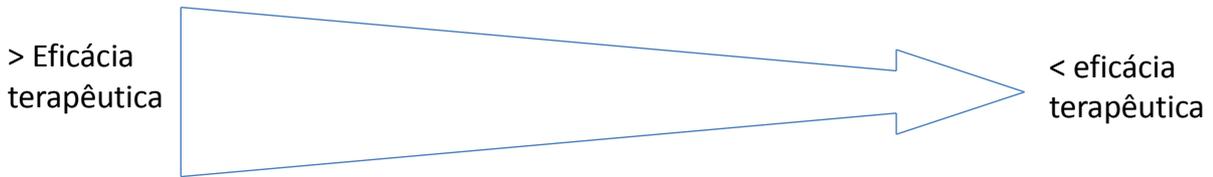
31. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
32. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-70.
33. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-12.
34. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ: A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr* 104:849-854, 1984.
35. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM: Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 51:875-878, 1976.
36. Cirillo, Massimo; Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria; *J Nephrol* 2010;23(02):125-132.
37. Cirillo M, Anastasio P, Se Santo NG. Relationship of gender, age and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 46:587-594.
38. Hill JO. Can a small-changes approach help address the obesity epidemic? *Am J Clin Nutr*. 2009;89:477-484.
39. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145:247-54.
40. Rule AD, Gussak HM, Pond GR et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:112-9.
41. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2573-80.
42. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, et al. Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2749-2757.
43. Stevens L, Coresh J, Deysher A, et al. Evaluation of the MDRD study equation in a diverse population. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:143A.
44. Connolly JO, Woolfson RG. A critique of clinical guidelines for detection of individuals with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2009; 111:c69-c73.
45. Smith M, Moran P, Ward M, Davison J. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using MDRD formula. *BJOG* 2008;115:109-112.

46. James Simon, MD, Milen Amde, MD e Emilio D.Poggio, MD. *Interpreting the estimated glomerular filtration rate en primary care: benefits and pitfalls*. s.l. : Cleveland Clinic Journal of Medicine, volume 78, number 3; 2011.
47. *National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care*. London: Royal College of Physicians, 2008.
48. White S, Yu R, Craig JC, et al. *Diagnostic accuracy of urine dipsticks for detection of albuminuria in the general community*. *Am J Kidney Dis* 2011; 58:19-28.
49. Ruggenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G. *Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, gfr, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes*. s.l. : *BMJ* 1998; 316:504-9.
50. Alves, Maria Almerinda R.; *Diagnóstico de Doença Renal Crónica: Avaliação de Proteinúria e Sedimento Urinário*; *J Bras Nefrol* Volume XXVI - nº3 - Supl.1 - 2004.
51. David W Johnson, Graham RD Jones, Timothy H Mathew; *Chronic Kidney Disease and measurement of albuminuria and proteinuria:a positions statement*. *MJA* 197(4); 2012 : s.n.
52. Cirillo M. *Evaluation of gloemrular filtration rate and of albuminuria/proteinuria*. *JNephrol* 2010 ; 23 (02): 125-132.
53. Comper WD, Jerums G, Osicka TM. *Differences in urinary albumin detected by four immunoassays and high-performance liquid chromatography*. *Clin Biochem* 2004; 37:105-11.
54. 6. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. *Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int.* 2005;67:2089-2100.
55. *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis*. *Lancet* 2010; 375: 2073-2081.
56. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al; *ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes*. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1813-1821.
57. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, et al. *Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD*. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1069-1077.
58. Anavekar N, Pfeffer M. *Cariovascular risk in Chronic Kidney disease*. *Kidney International*. 2004;66:S11-5.
59. Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. *Renal Function and Risk of Coronary Heart Disease in General Population*. *PLoS Med.* 2007;4:e270.

60. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296–1305.
61. S.Olechnowicz-Tietz et al. The risk of atherosclerosis in patients with chronic Kidney Disease. *Int Urol Nephrol* 2013.
62. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, Kurth T, Levey AS, Salem D, Sarnak MJ, Weiner DE: Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med* 2007; 167:1130–1136.
63. Holzman J, Iver T, Jungner I, et al. Renal function assessed by two different formulas and incidence of myocardial infarction and death in middle-aged men and women. *J Inter Med.* 2010;267:357-69.
64. S.Barra et al. Taxa de Filtração Glomerular: que fórmula deverá ser usada em doentes com enfarte agudo do miocárdio? *Rev Port Cardiol.* 2012; 31 (7-8):493-502.
65. Munkhaugen J, et al. Kidney function and future risk for adverse pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant (2009)24:3744-3750.*
66. G Banfi, M del Fabbro. Relation between serum creatinine and body mass index in elite athletes of different sport disciplines. *Br J Sports Med* 2006;40:675-678.
67. Myers GL, Miller WG, Coresh J, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52:5-18.
68. 15. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354:2473-2483.
69. Lekston A, Kurek A, Tynior B. Impaired renal function in acute myocardial infarction. *Cardiol J.* 2009;16:400-6.
70. Rutherford E, Leslie S, Soiza R. Creatinine and eGFR are similarly predictive of outcome of acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2010;141:118-20.
71. Afshinnia F, Avazi P, Chadow HL. Glomerular filtration rate on admission independently predicts short-term in-hospital mortality after acute myocardial infarction. *Am J Nephrol.* 2006;26:408-14.
72. Young Jae Jung, et al. Comparison of serum cystatin C and creatinine as a marker for early detection of decreasing glomerular filtration rate in renal transplants. *J Korean Surg Soc* 2012, 83:69-74.
73. F Michelle, Guarino-Gubler S, Burnier M, Maillara M, Keller F, Gabutti L. Estimation of glomerular filtration rate in hospitalized patients: are we overestimating renal function?. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13708.
74. Moyer VA. Screening for chronic kidney disease: U.S. Preventive Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2012;157:567-570.

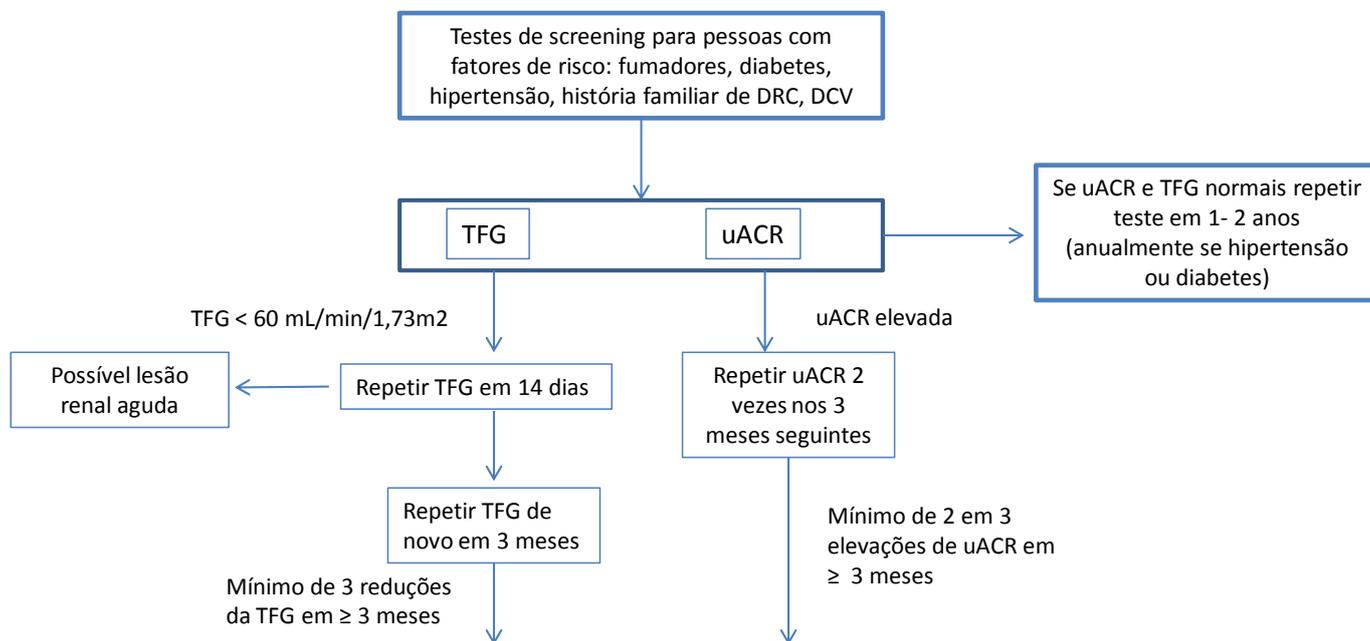
ANEXOS

ANEXO 1



Adaptado de: *Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) e de The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease*

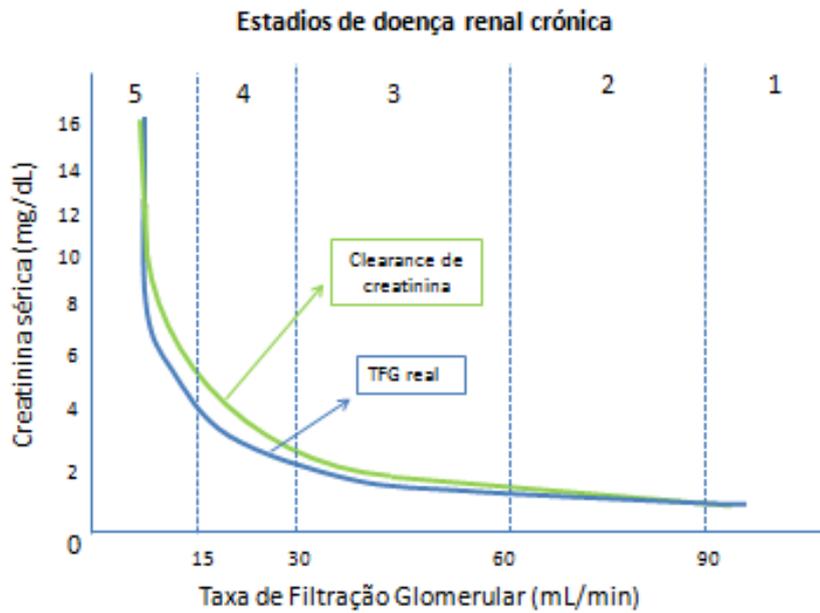
ANEXO 2



Estadio de função renal	TFG (mL/min/1,73m ²)	Normal (uACR; mg/mmol; homens < 2,5; mulheres < 3,5)	Microalbuminuria (uACR, mg/mmol; Homens:2,5-25; Mulheres:3,5-35)	Macroalbuminuria (uACR, mg/mmol; homens > 25; mulheres >35)
1	≥ 90	Ausência de DRC a não ser que haja hematuria ou anormalidades estruturais ou patológicas		
2	60-89			
3	30-59			
4	15-29			
5	<15			

Adaptado de: *Chronic Disease and measurement of albuminuria or proteinuria: a position statement*

ANEXO 3



Adaptado de: *Interpreting the estimated glomerular filtration rate in primary care: Benefits and pitfalls*

ANEXO 4

Equação Cockcroft-Gault para estimar a TFG em mL/min

$$\begin{aligned} \text{Homens: } & (140 - \text{idade} \times \text{peso}) / (72 \times \text{creatinina s\u00e9rica}) \\ \text{Women: } & (140 - \text{idade} \times \text{peso}) / (72 \times \text{creatinina s\u00e9rica}) \times (0,85) \end{aligned}$$

Sem fator de corre\u00e7\u00e3o para a etnicidade

Equa\u00e7\u00e3o de 4 vari\u00e1veis MDRD para estimar a TFG em mL/min/1,73m²

$$\begin{aligned} \text{Homens: } & (186 \times \text{creatinina s\u00e9rica}^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203}) \\ \text{Mulheres: } & (186 \times \text{creatinina s\u00e9rica}^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203}) \times (0,742) \end{aligned}$$

Fator de corre\u00e7\u00e3o para etnicidade: se negro, multiplicar a TFG por 1,210

Equa\u00e7\u00e3o CKD-EPI

Equa\u00e7\u00e3o CKD-EPI com creatinina:

Homens:

$$\begin{aligned} \text{Se creatinina s\u00e9rica} \leq 0,9 \text{ mg/dL: } & \text{TFG estimada} = 141 \times (\text{creatinina s\u00e9rica}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{idade}} \\ \text{Se creatinina s\u00e9rica} > 0,9 \text{ mg/dL: } & \text{TFG estimada} = 141 \times (\text{creatinina s\u00e9rica}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{idade}} \end{aligned}$$

Mulheres:

$$\begin{aligned} \text{Se creatinina s\u00e9rica} \leq 0,7 \text{ mg/dL: } & \text{TFG estimada} = 144 \times (\text{creatinina s\u00e9rica}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{idade}} \\ \text{Se creatinina s\u00e9rica} > 0,7 \text{ mg/dL: } & \text{TFG estimada} = 144 \times (\text{creatinina s\u00e9rica}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{idade}} \end{aligned}$$

Fator de corre\u00e7\u00e3o para etnicidade: se negro, multiplicar a TFG por 1,159

Equa\u00e7\u00e3o CKD-EPI com cistatina C:

$$\begin{aligned} \text{Se cistatina C} \leq 0,8 \text{ mg/L: } & \text{TFG estimada} = 133 \times (\text{cist. S\u00e9rica}/0,8)^{-0,499} \times 0,996^{\text{idade}} \times (0,932 \text{ se mulher}) \\ \text{Se cistatina C} > 0,8 \text{ mg/L: } & \text{TFG estimada} = 133 \times (\text{cist. S\u00e9rica}/0,8)^{-1,328} \times 0,996^{\text{idade}} \times (0,932 \text{ se mulher}) \end{aligned}$$

Equa\u00e7\u00e3o CKD-EPI com creatinina-cistatina C

Homens:

$$\begin{aligned} \text{Se Scr} \leq 0,9 \text{ mg/dL e Scist} \leq 0,8 \text{ mg/L: } & \text{TFG estimada} = 135 \times (\text{Scr}/0,9)^{-0,207} \times (\text{Scist}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{idade}} \\ \text{Se Scr} \leq 0,9 \text{ mg/dL e Scist} > 0,8 \text{ mg/L: } & \text{TFG estimada} = 135 \times (\text{Scr}/0,9)^{-0,207} \times (\text{Scist}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{idade}} \\ \text{Se Scr} > 0,9 \text{ mg/dL e Scist} \leq 0,8 \text{ mg/L: } & \text{TFG estimada} = 135 \times (\text{Scr}/0,9)^{-0,601} \times (\text{Scist}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{idade}} \\ \text{Se Scr} > 0,9 \text{ mg/dL e Scist} > 0,8 \text{ mg/L: } & \text{TFG estimada} = 135 \times (\text{Scr}/0,9)^{-0,601} \times (\text{Scist}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{idade}} \end{aligned}$$

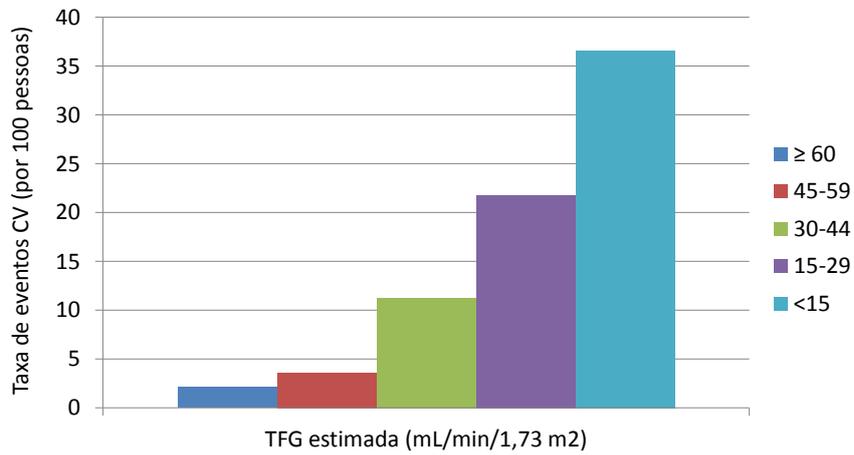
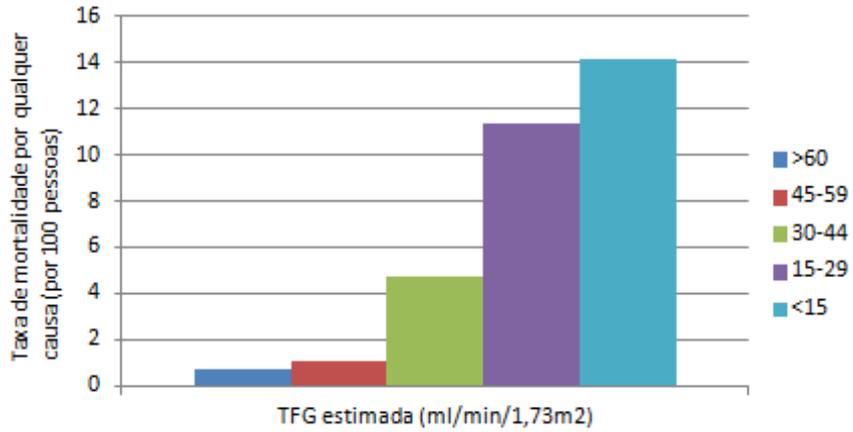
Mulheres:

$$\begin{aligned} \text{Se Scr} \leq 0,7 \text{ mg/dL e Scist} \leq 0,8 \text{ mg/L: } & \text{TFG estimada} = 130 \times (\text{Scr}/0,7)^{-0,248} \times (\text{Scist}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{idade}} \\ \text{Se Scr} \leq 0,7 \text{ mg/dL e Scist} > 0,8 \text{ mg/L: } & \text{TFG estimada} = 130 \times (\text{Scr}/0,7)^{-0,248} \times (\text{Scist}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{idade}} \\ \text{Se Scr} > 0,7 \text{ mg/dL e Scist} \leq 0,8 \text{ mg/L: } & \text{TFG estimada} = 130 \times (\text{Scr}/0,7)^{-0,601} \times (\text{Scist}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{idade}} \\ \text{Se Scr} > 0,7 \text{ mg/dL e Scist} > 0,8 \text{ mg/L: } & \text{TFG estimada} = 130 \times (\text{Scr}/0,7)^{-0,601} \times (\text{Scist}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{idade}} \end{aligned}$$

Fator de corre\u00e7\u00e3o para etnicidade: se negro, multiplicar a TFG por 1,08

Adaptado de: *Evaluation of glomerular filtration rate and of albumin\u00fasria/proteinuria e de Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C*

ANEXO 5



Adaptado de: *Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization*