

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**ANA PAULA EGG MORO GREGORCZYK**

**RITMO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR: O QUE HÁ DE NOVO?**

**CURITIBA  
2012**

**ANA PAULA EGG MORO GREGORCZYK**

**RITMO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR: O QUE HÁ DE NOVO?**

Artigo apresentado como requisito para obtenção do título de Especialista em Análises Clínicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof. Dra. Aline Borsato Hauser

**CURITIBA  
2012**

## RESUMO

A avaliação precisa do nível de função renal é a chave para o diagnóstico, a monitorização e o manejo das doenças renais em seus estágios iniciais. Além disso, representa um dos mais antigos desafios da medicina laboratorial. A determinação sérica da creatinina é o teste mais utilizado como indicador da função renal, porém é necessária uma redução superior a 50% na ultrafiltração glomerular para que os níveis de creatinina se elevem. O ritmo de Filtração Glomerular (RFG) é uma das mais importantes ferramentas na análise da função renal, sendo também um indicador do número de néfrons funcionais. Como medida fisiológica, é considerado o mais sensível e específico marcador de mudanças na função renal. As fórmulas para a determinação do RFG foram rapidamente difundidas e aceitas, em virtude da facilidade de seu cálculo e aplicabilidade clínica. Tais fórmulas dependem apenas da dosagem sérica de creatinina e levam em conta os dados do paciente como idade, sexo, peso e raça que poderiam alterar o resultado e a interpretação do mesmo. A fórmula derivada do *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)* é a recomendada pelo DOQI da *National Kidney Foundation*. Recentemente, com o objetivo de melhorar a acurácia da estimativa RFG, foi desenvolvida uma nova equação pelo grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*. Atualmente, o *National Kidney Disease Education Program (NKDEP)* recomenda que os laboratórios clínicos utilizem métodos de ensaios de creatinina calibrados por métodos de referência, tornando a estimativa do RFG mais acurada e reprodutível. Este trabalho de revisão conclui sugerindo aos laboratórios de análises clínicas que revisem seus métodos para dosagem de creatinina e que liberem em seus laudos as fórmulas concomitantemente ao *clearance* de creatinina, para que haja uma melhor avaliação do RFG que é essencial aos pacientes portadores de doenças renais.

**Palavras-chave:** Creatinina, Cistatina C, Proteinúria, Fórmulas de Ritmo de Filtração Glomerular.

## ABSTRACT

Accurate assessment of the level of renal function is the key for the diagnosis, the monitoring and the management of kidney disease in its early stage. While this represents one of the oldest challenges of the laboratorial medicine. The determination of serum creatinine test is the most used as indicator of the renal function, but require a reduction of more than 50% glomerular ultrafiltration to creatinine levels to raise. The Glomerular Filtration Rate (GFR) is one of the most important tools for the of renal function, and also the an indicator of functional nephrons. As physiological measure, is considered the most sensitive and specific marker of changes in the renal function. Formulas for the determination the GFR was quickly accepted and widespread because of de ease of calculation and its clinical applicability. These formulas depend only on serum creatinine and take in to account the patient data such as age, sex, weight and race that could change the outcome and interpretation. The formula derived from *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)* is recommended by *National Kidney Foundation DOQI*. Recently, with the aim of improving the accuracy of estimate GFR, a new equation was developed by the group *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*. Currently, *National Kidney Disease Education Program (NKDEP)* recommends that the clinical laboratories use methods of creatinine assays calibrated by reference methods, making the estimate of the glomerular filtration more accurate and reproducible. This review concludes by suggesting the clinical laboratories to review their methods for measurement of creatinine and to realese the formulas in their reports simultaneously to the creatinine clearance, so there is a better assessment of GFR is essential to patients with kidney disease.

**Key words:** Creatinine, Cystatin C, Protein in the urine, Formulas of Rhythm of Glomerular Filtration.

## 1 INTRODUÇÃO

Os rins exercem múltiplas funções que podem ser didaticamente caracterizadas como filtração, reabsorção, homeostase, funções endocrinológica e metabólica. A função primordial dos rins é a manutenção da homeostasia, regulando o meio interno predominantemente pela reabsorção de substâncias e íons filtrados nos glomérulos e excreção de outras substâncias (TIETZ, 1996). A avaliação precisa do nível de função renal é a chave para o diagnóstico, a monitorização e o manejo das doenças renais, apesar disto, representa um dos mais antigos desafios da medicina laboratorial (STEVENS *et al.*, 2006).

Muitos avanços foram feitos nesse campo desde a primeira dosagem de creatinina feita por Jaffe, em 1886 (JAFFE, 1886). Porém, ainda há espaço para o estudo de marcadores laboratoriais que melhor avaliem a função renal. O Ritmo de Filtração Glomerular (RFG) é a medida utilizada para determinar a capacidade renal em depurar as substâncias indesejáveis e tóxicas ao organismo, ou seja, indivíduos saudáveis devem apresentar um RFG acima de 90 mL/min.

A função renal declina de maneira progressiva na maioria das enfermidades que acometem os rins, resultando em complicações como hipertensão arterial, anemia, entre outros.

A medida da concentração de creatinina é o teste mais utilizado como indicador da função renal. Porém, é necessária uma redução superior a 50% na ultrafiltração glomerular antes de ocorrer um aumento na creatinina sérica, tornando o teste inadequado para detectar uma doença renal em seu estágio inicial.

Uma estimativa melhor da função renal é dada pelo teste de depuração renal da creatinina, mas este teste apresenta limitações práticas como a dificuldade em se coletar toda a urina produzida durante 24 horas, que representa uma interferência direta no resultado final do RFG.

Com o intuito de superar essas limitações, muitos marcadores vêm sendo pesquisados e muitas fórmulas têm sido desenvolvidas para que seja feita a mensuração mais correta do RFG.

O presente trabalho pretende discutir os diferentes marcadores de filtração glomerular disponíveis, enfatizando vantagens e aspectos que limitam o seu uso nos dias atuais, assim como sugerir novas perspectivas para a determinação do RFG

para a detecção precoce da doença renal evitando que os pacientes evoluam para insuficiência renal terminal onde a terapia de substituição de função renal se faz necessária.

## **2 A DOENÇA RENAL CRÔNICA E A IMPORTÂNCIA DO USO DOS MARCADORES DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR**

A Doença Renal Crônica (DRC) é definida como a presença de dano renal mantido por 03 ou mais meses. É doença caracterizada por perda progressiva da função dos rins ocasionada por lesão irreversível da função dos néfrons. A DRC constitui importante problema de saúde pública em todo o mundo (FOLEY *et al.*, 1998). Segundo Censo 2008 da Sociedade Brasileira de Nefrologia existe cerca de 10 milhões de brasileiros com DRC divididos nos 05 estágios da doença (Tabela 1), 90 mil pacientes em estágio final recebendo terapia substitutiva de função renal com uma taxa de mortalidade anual estimada de 14 mil pacientes dialíticos (CENSO, 2008). A DRC é multicausal, tratável de várias maneiras, controlável, mas incurável, progressiva e com elevada morbidade e letalidade. Assim, o reconhecimento e o manejo precoces de pacientes em estágios iniciais da DRC poderiam reduzir o aumento no número dos pacientes urêmicos (BARROS *et al.*, 2006). O esclarecimento da população sobre o significado e a natureza assintomática e progressiva da doença, bem como o controle dos fatores de risco, são passos importantes para a prevenção primária. Os fatores de risco são: diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica (HAS), sexo masculino, raça negra, idade, tabagismo, doenças renais proteinúricas, histórico familiar e fatores de risco cardiovasculares.

A DRC pode ser classificada em estágios, de acordo com a medida do RFG, sendo que pacientes com valores  $< 15$  mL/min apresentam insuficiência renal terminal sendo necessária a terapia substitutiva da função renal (Tabela 1) (ROMÃO, 2004). Assim, para os pacientes com RFG  $< 15$  mL/min ou em diálise, os estudos que visem elucidar os mecanismos envolvidos na disfunção renal, são fundamentais para melhorar a qualidade de vida e reduzir a alta taxa de mortalidade destes pacientes.

**Tabela 1.** Estadiamento da Doença Renal Crônica

<b>Estágio</b>	<b>Descrição</b>	<b>RFG (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>
<b>1</b>	Lesão renal com função renal normal	≥ 90
<b>2</b>	Insuficiência renal leve ou funcional	60-89
<b>3</b>	Insuficiência renal moderada ou laboratorial	30-59
<b>4</b>	Insuficiência renal grave ou clínica	15-29
<b>5</b>	Insuficiência renal terminal ou dialítica	< 15 ou em diálise

Fonte: Romão JE. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2004; 26(3s1): 26-31.

### **3 MARCADORES DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR: UMA ATUALIZAÇÃO**

A depuração ou clearance renal de uma substância é o seu volume de plasma completamente depurado pelos rins por unidade de tempo (ARONSON *et al.*, 1990). Assim, o RFG é uma das mais importantes ferramentas na análise da função renal, sendo também um indicador do número de néfrons funcionais. Como medida fisiológica, é considerado o mais sensível e específico marcador de mudanças na função renal.

Baseado neste conceito, diz-se que a depuração de uma substância que é livremente filtrada no glomérulo, e que não é reabsorvida e nem segregada, será a medida para o grau de filtração glomerular. Além disso, a substância ideal a ser utilizada para sua determinação deve apresentar: ritmo de produção estável e manutenção constante do seu nível circulante que não deve ser influenciado por outras doenças (GABRIEL *et al.*, 2011). Ou seja, a substância não deve ser

reabsorvida ou secretada, ser estável na urina por 24h, ser constante no plasma, apresentar facilidade bioquímica e custo viável. Alguns exemplos de substâncias passíveis de serem analisadas são cistatina, inulina, radionucleotídeos,  $\beta_2$  microglobulina e creatinina, embora nenhuma apresente de forma completa todas as características exigidas.

### 3.1 MARCADORES EXÓGENOS

Várias substâncias exógenas podem ser consideradas para estimar o ritmo de filtração glomerular (RFG) de forma precisa, como a inulina, que é um polímero da frutose de 5.200 Daltons, e que não é reabsorvida ou secretada, sendo ideal para a medida da filtração glomerular, se não fosse um procedimento invasivo, de técnica de dosagem complexa e alto custo.

Marcadores radioisótopos como o ácido etilenodiaminotetra-acético-Cr<sup>51</sup> (EDTA- Cr<sup>51</sup>), ácido dietilenotriaminopenta-acético-Tc<sup>99m</sup> (DTPA- Tc<sup>99m</sup>) traz consigo as limitações imposta pela natureza dessas substâncias, como a exigência de uma licença especial para o seu manuseio, além disso, deve-se levar em consideração a exposição do paciente e pessoal técnico a radioatividade. O iotalamato-I<sup>125</sup>, e o ioexol são contrastes radiológicos não radioativos, mas que também possuem inconvenientes; é um procedimento exógeno que exige coletas de várias amostras de sangue, de duração prolongada, custo elevado e risco de hipersensibilidade, e devem ser realizados em local com recursos para eventuais cuidados médicos (KIRSZTAJN, 2009).

### 3.2 MARCADORES ENDÓGENOS

#### 3.2.1 Creatinina

A dosagem da creatinina sérica é, sem dúvida, a mais utilizada para o controle do RFG, por ser realizada por qualquer laboratório e pelo seu baixo custo.

A creatinina, no entanto, tem como inconveniente não ser apenas filtrada, mas também secretada pelos túbulos renais (KIRSZTAJN, 2009) e é necessária uma redução superior a 50% na ultrafiltração glomerular antes de ocorrer um aumento na creatinina sérica (SHEMESH *et al.*, 1985).

Vale salientar ainda, que do ponto de vista laboratorial, os resultados da dosagem de creatinina são passíveis de interferências. O método de Jaffé, que é o mais utilizado, sofre interferências positivas com ácido ascórbico, cefalosporinas, proteínas plasmáticas, glicose e corpos cetônicos e negativas com bilirrubina. Já os métodos enzimáticos sofrem interferência de N-acetilcisteína e dipirona (KIRSZTAJN, 2009).

Fisiologicamente, cerca de 28% da depuração de creatinina em humanos é devida à secreção tubular. Drogas que inibem a secreção tubular da creatinina, como salicilatos, fibratos, trimetoprim e cimetidina causam aumento da creatinina sérica independentemente da FG. Contrariamente, drogas como triantereno, espirolactona e amiloride aumentam a secreção tubular renal de creatinina, contribuindo para a redução de sua concentração plasmática. A administração de alguns medicamentos, como hormônio de crescimento e fenofibrato, modifica a taxa de produção, em geral aceita como constante (KIRSZTAJN *et al.*, 2011).

É importante lembrar que a creatinina sérica aumenta com a ingestão de carne vermelha cozida, independentemente de alteração da função renal, razão pela qual deveria ser dosada após 12 horas de abstenção de ingestão de carne (KIRSZTAJN *et al.*, 2011).

Além dos interferentes citados acima, não podemos descartar as características próprias do indivíduo, que podem alterar o resultado final da creatinina. Os valores de referência da creatinina variam com a massa muscular do indivíduo, sendo diferentes para crianças, mulheres e adultos (PEREIRA *et al.*, 2006). Tabela 2.

**Tabela 2.** Valores de referência da Creatinina sérica.

<b>Faixa etária</b>	<b>Creatinina em mg/dl*</b>
Recém-nascido	0,31 – 0,92
2 semanas – 1 ano	0,16 – 0,39
1 - < 3 anos	0,17 – 0,35
3 - < 5 anos	0,26 – 0,42
5 - < 7 anos	0,29 – 0,48
7- < 9 anos	0,34 – 0,55
9 - < 11 anos	0,32 – 0,64
11 - < 13 anos	0,42 – 0,71
13 - < 15 anos	0,46 – 0,81
Adultos (mulheres) 18-74 anos	0,53 – 1,00
Adultos (homens) 18-74 anos	0,70 – 1,20

Fonte: Bula kit Creatinina Labtest.

\* Intervalos estabelecidos para resultados corrigidos e rastreáveis ao método ID-MS

Obs: Não existem intervalos estabelecidos para faixa etária de 15 a 18 anos. Sugere-se utilizar os intervalos de mulheres e homens adultos.

### 3.2.2 Proteinúria e Relação A/C

A pesquisa de proteína na urina é um exame de grande importância por suas implicações diagnósticas e também prognósticas. Uma vez detectada a proteinúria, o acompanhamento dos níveis desse marcador com vistas à sua redução, ou mesmo negatificação, passam a ser as grandes metas do tratamento (KIRSZTAJN, 2010).

A pesquisa de proteinúria é válida tanto pela detecção, na urina, da presença de proteína total quanto de albumina.

Um estudo realizado pela Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), e publicado na Revista Brasileira de Análises Clínica (RBAC) comparou duas metodologias empregadas na dosagem de proteinúria de 24 horas, uma colorimétrica automatizada (Vermelho de pirogalol e molibdato de sódio) e outra turbidimétrica manual (Ácido Sulfossalicílico).

Os resultados obtidos na quantificação da proteinúria de 24 horas em amostras pareadas pelo método turbidimétrico manual e colorimétrico automatizado

mostraram ambos são sensíveis à presença de proteínas. A comparação dos resultados pareados mostrou que não há diferença entre as duas metodologias empregadas. Entretanto, os resultados obtidos foram ligeiramente superiores no método colorimétrico automatizado.

Outros critérios considerados na rotina laboratorial incluem o custo e o tempo de execução. O método turbidimétrico manual tem custo médio de R\$ 0,10 (dez centavos de real) para cada amostra dosada, enquanto que o método colorimétrico automatizado custa aproximadamente R\$ 0,25 (vinte e cinco centavos de real) por teste. Entretanto, no método turbidimétrico manual uma nova curva de calibração deve ser realizada a cada preparação da solução de ácido sulfossalicílico, além da necessidade de um volume maior de amostra para a execução do método. A metodologia colorimétrica automatizada é indiscutivelmente mais rápida, economiza tempo do responsável pelo teste, utiliza menor volume de amostra e reagente e apresenta resultados mais reprodutíveis.

No que se refere às formas de mensurar a proteinúria ou a albuminúria, a medida tradicional em 24 horas tem o inconveniente que é a coleta de duração prolongada, associada à imprecisão no resultado decorrente dos erros de uma coleta mal feita. Procurando evitar os inconvenientes citados, tem-se utilizado, cada vez mais, o índice (relação ou razão) proteína/creatinina e albumina/creatinina (RAC) em amostras urinárias isoladas, cujos resultados apresentam boa correlação com os da proteinúria de 24 horas. Entretanto, se por um lado o índice contorna os problemas de coleta, por outro ele possui algumas deficiências inerentes à dosagem de creatinina, já citadas neste trabalho, ou devidas à albumina (ou proteínas totais), incluindo o período do dia em que se procede à coleta (KIRSZTAJN, 2010).

Estudos feitos por Hoffmann e Guder, demonstraram que a análise da segunda urina da manhã fornece o mesmo resultado que amostras de 24 horas, tornando a coleta de urina de 24 horas desnecessária (HOFMANN; GUDER, 1989).

A RAC apresenta papel central na monitoração da doença renal diabética e deveria ser, segundo a U.S. National Kidney Foudation, utilizada anualmente no rastreamento e no acompanhamento da lesão renal em diabéticos, hipertensos e pessoas com histórico familiar de Doença Renal Crônica (KIRSZTAJN, 2009).

**Tabela 3.** Valores de referência de albuminúria e RAC

	<b>Normoalbuminuria</b>	<b>Microalbuminuria</b>	<b>Macroalbuminuria</b>
Urina isolada	< 20 mg/ml	20 a 199 mg/ml	≥ 200 mg/ml
MALB/CREA	< 30 mg/g	30 a 299 mg/g	≥ 300 mg/g
Urina 24hs	< 30 mg	30 a 299 mg	≥300 mg
Urina 12hs	< 20 µg/min	20 a 199 µg/min	≥200 µg/min
Urina Overnight	< 15 µg/min	15 a 150 µg/min	≥150 µg/min

Fonte: RBAC (2010).

### 3.2.3 Cistatina C

A cistatina C é uma proteína plasmática de baixo peso molecular, membro da família de inibidores competitivos da cisteína proteinase lisossomal. É considerado um marcador endógeno da função renal devido sua produção estável por todas as células nucleadas. É filtrada pela membrana basal dos glomérulos e quase que imediatamente reabsorvida e degradada pelos túbulos proximais, sendo a filtração glomerular sua única via de eliminação (FELÍCIO *et al.*, 2009).

Seu nível sérico não difere de forma expressiva entre crianças, mulheres e homens adultos e nem é dependente da idade; por isso, tem sido indicada como um possível substituto para a creatinina com marcador do RFG (KIRSZTAJN, 2007). O valor seu de referência é 0,56 – 1,02 mg/L (BULA DA WIENER LAB.)

A cistatina C sérica, diferentemente da creatinina sérica, não sofre influência pela dieta proteica e os seus níveis não são afetados pela desnutrição, enquanto que os de creatinina caem, fazendo com que a RFG seja superestimada (GABRIEL *et al.*, 2011).

A cistatina C pode ser uma alternativa na avaliação renal de indivíduos com grande massa muscular, por não ser influenciada pelo peso corporal e massa magra. Já em obesos, a adiposidade está associada aos níveis séricos de cistatina C. Fórmulas baseadas na cistatina C superestimam a RFG nos IMC's mais elevados (GABRIEL *et al.*, 2011). Atualmente não é utilizada nas rotinas laboratoriais devido ao custo elevado.

Uma condição a ser estudada é o uso da Cistatina C na lesão renal aguda, na qual tem-se revelado um biomarcador preciso para detecção precoce (GABRIEL *et al.*, 2011).

#### 4 FÓRMULAS PARA A ESTIMATIVA DO RFG

Em 1973, Cockcroft e Gault publicaram uma fórmula que levava em consideração a idade e o peso, mas não a raça. Tal equação foi desenvolvida primariamente em indivíduos do sexo masculino e a extensão de sua aplicabilidade para o sexo feminino foi feita por meio de um ajuste arbitrário de 85%. Os resultados não foram corrigidos para a área de superfície corpórea e foram expressos em mL/min. A fórmula de Cockcroft-Gault foi rapidamente difundida e aceita, em virtude da facilidade de seu cálculo e aplicabilidade clínica (GABRIEL *et al.*, 2011).

$$\text{Dep. de creat.} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso}}{\text{Creatinina sérica} \times 72 \text{ (x0,85 se mulher)}}$$

A fórmula derivada do MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) é a recomendada pelo DOQI da *National Kidney Foundation*. A equação utiliza apenas dados de idade, sexo, raça e creatinina sérica, já que na fórmula completa há necessidade de utilizar três analitos ao mesmo tempo (creatinina sérica, nitrogênio uréico e albumina), o que implica em planejamento prévio para que todos estejam disponíveis e também em maior custo.

No entanto esta equação não está validada em pacientes maiores de 60 anos ou menores de 18 anos e entre diabéticos. Podendo ainda subestimar o RFG em pacientes com insuficiência renal crônica no estágio 1 e superestimar nos estágios 4 e 5. Além disso, no Brasil, dada à intensa miscigenação racial, a definição da raça pode ser um fator limitante na sua aplicação (CORDEIRO *et al.*, 2011).

#### Fórmula completa

$$\text{RFG} = 170 \times \text{creatinina sérica}^{-0,999} \times \text{idade}^{-0,176} \times \text{BUN}^{-0,170} \times \text{albumina sérica}^{0,318} \times 0,762 \text{ (se mulher)} \times 1,18 \text{ (se afro-americano)}$$

### Fórmula simplificada

RFG= 186 x Creatinina sérica<sup>-1,154</sup> x idade<sup>-0,203</sup> x 0,742 (se mulher) x 1,212 (se afro-americano)

Com o objetivo de melhorar a acurácia da estimativa do RFG, recentemente foi desenvolvida uma nova equação pelo mesmo grupo que desenvolveu a equação do MDRD denominada de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (LEVEY *et al.*, 2009). O desenvolvimento da equação foi baseado nos dados de 10 estudos, de diferentes populações com um total de 8254 indivíduos, dos quais 73% tinham Doença renal crônica (DRC) e 29% apresentavam Diabetes Mellitus (DM). Os autores demonstraram que a CKD-EPI tem um desempenho melhor que a MDRD, com menor viés, melhor acurácia, mas ainda com uma precisão baixa, especialmente nas faixas normais do RFG. Nesse estudo poucos foram os participantes com mais de 70 anos e também com pouca diversidade étnica. Posteriormente, os autores confirmam que a CKD-EPI tem um melhor desempenho do que a MDRD em indivíduos com RFG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (STEVENS *et al.*, 2010).

### Equação CKD-EPI

TFG(e)= 141 x min(Scr/k,1)<sup>α</sup> x max(Scr/k,1)<sup>-1,209</sup> x 0,993<sup>idade</sup> x 1,018 (se mulher) x 1,157 (se negro).

Onde α é - 0,329 para mulher e - 0,411 para homens; min= mínimo de Scr/k ou 1, max= máximo de Scr/k ou 1; e onde k é 0.7 para mulheres e 0.9 para homens.

Calculadores online são encontrados na internet ([http://www.nephron.com/MDRD\\_GFR.cgi](http://www.nephron.com/MDRD_GFR.cgi)) e representam uma ferramenta útil na prática clínica.

O *National Kidney Disease Education Program* (NKDEP) atualmente recomenda que os laboratórios clínicos utilizem métodos de ensaios de creatinina que sejam calibrados pelo método de referência, a espectrometria de massa, para que haja uma padronização destes resultados, tornando a estimativa do RFG pela equação do MDRD mais acurada e reprodutível. O NKDEP iniciou um programa de padronização da medida da creatinina para melhorar a qualidade dos resultados. O

*National Institute of Standards and Technology* (NIST) disponibiliza material calibrado pelo método de referência, de diluição isotópica seguida por espectrometria de massa (ID-MS) para a calibração da creatinina, sendo esse então considerado material rastreável (*traceable*) (LEVEY *et al.*, 2006). Também é recomendado que os resultados do RFG calculado sejam expressos nos laudos sempre que for solicitada a dosagem de creatinina sérica. Enquanto este programa de calibração internacional não estiver totalmente implantado, os laboratórios clínicos podem alinhar os resultados de creatinina sérica, obtidos por métodos não padronizados, através de fórmulas de conversão, para garantir a harmonização dos resultados de creatinina sérica. Esses cuidados são fundamentais, já que tem sido observado que ainda que se empreguem métodos calibrados de creatinina ocorre uma substancial subestimativa do RFG, sugerindo ajustes adicionais à fórmula. Em um estudo feito por Spessatto e colaboradores (2008) foi utilizada uma fórmula de conversão, baseada na regressão Deming, expressa como  $y = 1,07x - 0,249$ , onde  $y$  = método A (rastreável) e  $x$  = método B (não-rastreável), a partir da qual os valores de creatinina foram alinhados ao método padronizado, representados pelo método C ( $0,90 \pm 0,31$  mg/dl).

## 5 CONCLUSÃO

Este trabalho de revisão conclui que:

A dosagem da creatinina sérica ainda é o marcador mais utilizado para mensurar o RFG, por ser de baixo custo e de fácil acesso. As fórmulas de mensuração do RFG ajudam a minimizar as variações da dosagem de creatinina.

A relação albumina/creatinina também está sendo bem aceita, devido a sua fácil execução, a necessidade de somente uma coleta de urina, e não mais a coleta de urina de 24h, e aos bons resultados no controle do RFG em diabéticos.

A dosagem da cistatina C sérica tem ganho adeptos, principalmente nos casos de lesão renal aguda, na qual tem-se revelado um biomarcador preciso para detecção precoce.

A fórmula do CKD-EPI ainda é pouco conhecida, mas estudos mostram que sua precisão é maior do que nas fórmulas de Cockcroft-Gault e do MDRD.

Sugere aos laboratórios de análises clínicas que revisem seus métodos para dosagem de creatinina e que liberem em seus laudos as fórmulas concomitantemente ao *clearance* de creatinina, para que haja uma melhor avaliação do RFG que é essencial aos pacientes portadores de doenças renais.

A conscientização e adequação dos laboratórios clínicos para a padronização dos métodos de determinação da creatinina sérica são cruciais para a estimativa adequada da RFG e para aumentar a acurácia do diagnóstico da DRC nos estágios iniciais.

## REFERÊNCIAS

- ARONSON, P. S. *et. al. Fisiopatologia: Os princípios biológicos da doença*. Rio de Janeiro: Editora Médica Panamericana, p. 604-631. 1990.
- BARROS, E. *et. al.* Editora Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento. Porto Alegre: Artmed; 2006.
- BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v. 33, n. 1, 2011. <<http://www.scielo.com.br/>>. Acesso em: 10 abr.2012.
- BATISTA, G. B. *Padronização de metodologia baseada em HPLC e detecção eletroquímica para determinação do potencial de redução plasmático de pacientes com doença renal crônica*, 2010. 60f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia. Curitiba, PR, 2010.
- BOTTINI, P. V. *et. al.* Utilização da relação albumina/creatinina no diagnóstico de microalbuminúria. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 41, n. 2, 2005. <<http://www.scielo.com.br/>>. Acesso em: 09 mar. 2012.
- BUCHARLES, S. G. E.; PERCOITS-FILHO, R. Doença Renal Crônica: Mecanismos da Progressão e Abordagem Terapêutica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v. 31, n. 1 p. 6-12, 2009.
- CENSO 2008 [database on the Internet]. 2008 [cited 14/10/2009]. Available from: [www.sbn.org.br](http://www.sbn.org.br).
- CORDEIRO, V. F.; NUNES-PINHEIRO, D. C. S.; PINHEIRO, A. D. N. Cistatina C e creatinina como biomarcadores do comportamento da filtração glomerular. *Infarma*, Brasília, v. 23, n. 3/4, p.14-21, 2011.
- FELÍCIO, M. L. *et. al.* Cistatina c e taxa de filtração glomerular em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. *Revista Brasileira de Cirurgia cardiovascular*, São José do Rio Preto, v. 24, n. 3, 2009 <<http://www.scielo.com.br/>>. Acesso em: 9 mar. 2012.
- FOLEY R. N.; PARFREY P. S.; SARNAK M. J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. v. 32. n. 5 (Suppl 3): S112-119, 1998.
- GABRIEL, I. C.; NISHIDA, S. K.; KIRSZTAJN, G. M. Cistatina C sérica: uma alternativa prática para a avaliação de função renal. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v.33, n. 2, p.261-267,2011. <[http://www.jbn.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=1314](http://www.jbn.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1314)>. Acesso em: 09 mar. 2012.

GONÇALVES, J. B. P. *et al.* Análise comparativa de metodologias para dosagem de proteinúria de 24 horas. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. v. 39. n 1. p. 67-69, 2007.

HOFMANN, W.; GUDER, W. G. A Diagnostic Programme for Quantitative Analysis of Proteinuria. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem*. Berlim, v. 27. p. 589-600, 1989.

JAFFE, M. Z. Methods determining creatinine. *Physiol Chem*, v. 10, p. 39-40, 1886.

KIRSZTAJN, G. M.; BASTOS, M. G.; ANDRIOLO, A. Dia Mundial do Rim 2011 Proteinúria e creatinina sérica: testes essenciais para diagnóstico de doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 47, n. 2, 2011. <<http://www.scielo.com.br/>>. Acesso em: 26 abr.2012.

KIRSZTAJN, G. M. Proteinúria: muito mais que uma simples dosagem. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 46, n. 3, 2010. <<http://www.scielo.com.br/>>. Acesso em: 26 abr.2012.

KIRSZTAJN, G. M. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 43, n. 4, 2007. <<http://www.scielo.com.br/>>. Acesso em: 10 abr.2012.

KIRSZTAJN, G. M. Avaliação da Função Renal. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v.31. n. 1. p.14-20, 2009.

LEVEY, A. S. *et al.* A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 150(9):604-12. (2009)

LEVEY, A. S. *et al.* Using standardized serum creatinine values in the Modification of Diet in Renal Disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. n. 145. p. 247-255, 2006.

LEVEY, A. S.; STEVENS, L. A.; HOSTETTER, T. Automatic reporting of estimated glomerular filtration rate – Just what the doctor ordered. *Clin Chem*. n. 52. p. 2188-2193, 2006.

PERCOITS-FILHO, R. Diagnóstico de Doença Renal Crônica: Avaliação da Função Renal. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v. 26, n. 1 (3), p. 4-5, 2004.

PEREIRA, A. B.; NISHIDA, S. K.; MASTROIANNI-KIRSZTAJN, G. Como avaliar o ritmo de filtração glomerular. *Jornal Brasileiro Nefrologia*, v. 28, n. 2, p. S15-S8, 2006.

PRATES, A. B. *Avaliação da Medida da Cistatina C e das Equações do estudo MDRD para Estimar a Taxa de Filtração Glomerular*, 2005. 103f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina: Endocrinologia. Porto Alegre, RS, 2005.

REVISTA BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS (RBAC). vol. 42, n. 1, p. 43-47. 2010.

ROMÃO, J. E. Doença renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. v. 26. n. 3 (S1). p. 26-31, 2004.

SHEMESH, O. *et al.* Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*. v. 28. p. 830-838, 1985.

SILVA, A. B. T. S. *et al.* Correlação entre a depuração plasmática de creatinina utilizando urina coletada durante 24 horas e 12 horas. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v.32. n. 2, 2010. <<http://www.scielo.com.br/>>. Acesso em: 26 abr.2012.

SPESSATTO, D.; SILVERIO, S. P.; CAMARGO, J. L. Efeito da calibração da creatinina sobre a estimativa da taxa de filtração glomerular pela equação MDRD. *Revista HCPA*, Porto Alegre, v. 28, n. 3, 2008.

STEVENS, L. A. *et al.* Comparative Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations for Estimating GFR Levels Above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *AJKD*. v. 56. n. 3. p. 486-495.

STEVENS, L. A. *et al.* Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. v. 354, p. 2473-2483, 2006  
TIETZ, N. W. Fundamentos de Química Clínica. 4 ed. Guanabara Koogan, 1996.