

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

**Desempenho da Taxa de Filtração Glomerular Estimada
pelas Fórmulas do Estudo MDRD e Equação Quadrática
Mayo em Adultos Saudáveis**

Dissertação de Mestrado

Ariana Aguiar Soares

Porto Alegre, novembro de 2008.

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

**Desempenho da Taxa de Filtração Glomerular Estimada
pelas Fórmulas do Estudo MDRD e Equação Quadrática
Mayo em Adultos Saudáveis**

Dissertação de Mestrado

Ariana Aguiar Soares

Orientadora: Prof^a Dr^a Sandra Pinho Silveiro

Co-orientadora: Dr^a Joíza Lins Camargo

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

Porto Alegre, novembro de 2008.

AGRADECIMENTOS

A minha querida orientadora Prof^a Dr^a Sandra Pinho Silveiro, por sua determinação, qualidade científica, vivacidade, bom humor, energia, apoio e persistência nas incansáveis horas dedicadas para a realização desta dissertação. Profissional exemplar e amiga maravilhosa, que admiro e com quem muito aprendi. Dedico essa dissertação e agradeço por todos os seus ensinamentos, paciência e delicadeza, e principalmente, por sua contribuição no meu crescimento pessoal e profissional.

A minha co-orientadora Prof^a Dr^a Joíza Lins Camargo, por sua dedicação, disponibilidade e atenção dedicada a essa dissertação. Agradeço por sua confiança, incentivo e amizade. Seu conhecimento científico e sua autorização para acesso ao Laboratório de Patologia Clínica foram fundamentais para conclusão desse trabalho.

Aos amigos Márcio Nedel e Eduardo Guimarães Camargo, ao qual carinhosamente refiro-me como “Dindo”, por ter sido a minha primeira referência para ingressar neste Programa de Pós-Graduação. Seus auxílios, incentivos e ajudas foram essenciais.

Às acadêmicas Raquel Barth Campani e Luciana Ritter pelo tempo dispensado na execução das tarefas. Em especial à aluna Tatiana Falcão Eyff por sua dedicação e empenho no desenvolvimento das tarefas e responsabilidades assumidas para a conclusão dessa dissertação.

Aos voluntários que participaram da pesquisa, pelo tempo dispensado, que são os responsáveis por todos os resultados obtidos.

Agradeço a colaboração dos farmacêuticos bioquímicos, da Unidade de Bioquímica, do Laboratório de Patologia Clínica, em especial Eгна Rossatto, Rosana Scalco, Carlos Alberto Ribeiro e Maria Cristina Amaro pela fundamental colaboração para execução dos métodos de análise desse trabalho.

Ao Serviço de Medicina Nuclear pela tolerância com os alunos durante a realização dos exames necessários para desenvolver esse

trabalho. Em especial ao Prof Dr Osmar Luiz Magalhães de Oliveira pelos seus ensinamentos para a correta execução do exame de taxa de filtração glomerular e ao técnico Claudionor Silveira Marques pelo seu bom humor e sua ajuda em todos os momentos de apuros.

Ao Serviço de Endocrinologia e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia pela compreensão e apoio.

Às amigas e colegas Betina Pereira, Fabiana Costa e Daisy Dal Pino por seu apoio, amizade e colaboração em todos os momentos.

À amiga Fernanda Simões Pires, Ana Menezes, Claudia Fertsch e Jacqueline Jardim, pela força, amizade, boas risadas e incentivo em todos os períodos.

Às colegas de trabalho Fernanda Picetti, Ana Cláudia Duarte e Juliana Schilling pelo apoio, carinho e cobertura nos momentos difíceis.

Ao meu namorado Luiz Paulo Figueira por sua paciência, compreensão e companheirismo, principalmente na conclusão deste trabalho.

Aos meus pais, Maria das Graças e Antonio Carlos, e ao meu irmão Thiago, por seu amor incondicional, incentivo, pelo porto seguro, pela compreensão e força na busca do melhor.

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

SUMÁRIO

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Agradecimentos | 3 |
| Capítulo 1: Artigo de Revisão | |
| Taxa de Filtração Glomerular: Métodos de Medida e Fórmulas Disponíveis para sua Estimativa..... | 6 |
| Capítulo 2: Artigo Original | |
| Desempenho da Taxa de Filtração Glomerular Estimada pelas Fórmulas do Estudo MDRD e Equação Quadrática Mayo em Adultos Saudáveis..... | 33 |

Capítulo 1

Taxa de Filtração Glomerular: Métodos de Medida e Fórmulas Disponíveis para sua Estimativa

Glomerular Filtration Rate: Measurement Methods and Available Formulas for its Estimation

TFG: Medida e Estimada

Ariana Aguiar Soares¹
Tatiana Falcão Eyff¹
Raquel Barth Campani¹
Luciana Ritter¹
Joíza Lins Camargo^{1, 2}
Sandra Pinho Silveiro^{1, 3}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

² Unidade de Bioquímica e Imunoensaios, Serviço de Patologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

³ Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina da UFRGS

Endereço para correspondência:
Sandra Pinho Silveiro
Serviço de Endocrinologia, HCPA
Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Prédio 12, 4º andar
Porto Alegre, RS
sandrasilveiro@terra.com.br

Descritores: TFG, taxa de filtração glomerular, *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD, creatinina

Resumo

A Doença Renal Crônica (DRC) é um dos maiores problemas de saúde pública mundial, podendo envolver até 35% da população acima de 64 anos. É definida como presença de dano renal ou taxa de filtração glomerular (TFG) menor que $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, por no mínimo três meses. A creatinina sérica é o método mais utilizado para estimar a TFG e esforços mundiais têm sido empregados para calibrá-la com laboratórios de referência. Diretrizes nacionais e internacionais recomendam que a TFG seja estimada através de fórmulas que incluam creatinina sérica, idade, gênero e raça, como a equação do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). No entanto, a acurácia dessa equação tem sido questionada, especialmente quando aplicada para populações *a priori* saudáveis. O objetivo desta revisão é apresentar os métodos recomendados para detecção da DRC, com ênfase nos métodos de medida e equações de estimativa da TFG, analisando características e limitações.

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is one of the major worldwide health problems, involving up to 35% of the population above 64 years of age. It is defined as the presence of glomerular damage or glomerular filtration rate (GFR) below 60 ml/min/1.73 m² for at least 3 months. To estimate GFR, serum creatinine is the most used method, and global efforts have been developed to calibrate it with reference laboratories. National and international guidelines recommend to estimate GFR with formulas, employing, in addition to serum creatinine, age, gender and ethnicity, such as the equation of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study. Nonetheless, its accuracy has been questioned, especially when dealing with *a priori* healthy population. The aim of this review is to present the recommendations to detect CKD, emphasizing the description of GFR measurement methods and estimating equations, analyzing its characteristics and limitations.

INTRODUÇÃO

Doença renal crônica (DRC) é um dos maiores problemas de saúde pública mundial, com conseqüências de falência renal, doença cardiovascular (DCV) e morte prematura. Nos Estados Unidos mais de dois milhões de pessoas necessitarão de tratamento de substituição renal em 2030 ^{1,2}. No Brasil, em 1994, cerca de 24.000 pacientes encontravam-se em diálise e em 2007, 73.605 indivíduos eram atingidos ^a, com crescimento anual de 4% ³.

O último levantamento americano revelou prevalência de DRC de 13% ⁴. Na Europa, também é elevada, variando de 5-35% ⁵, na Austrália atinge 16% dos adultos ^{5,6}, na China é de 5% ^{5,7,8} e no Japão atinge 20% dos indivíduos ⁹.

O aumento na prevalência de DRC é global e, no NHANES (*National Health and Nutrition Examination Surveys*) mais recente, houve um aumento significativo em relação à avaliação anterior (10% vs. 13%), explicado pelo aumento das prevalências de diabetes melito (DM) e hipertensão arterial ¹⁰. De fato, a principal causa de insuficiência renal terminal (IRT) é nefropatia diabética (ND), variando de 40% nos Estados Unidos ² a 25% no Reino Unido ¹¹. No Rio Grande do Sul, 26% dos pacientes em programas de diálise tem DM ¹².

Uma questão relevante são os custos associados à DRC. Projeções mundiais indicam que no ano de 2010, 2 milhões de indivíduos vão necessitar diálise e o custo do tratamento será superior a 1 trilhão de dólares ¹³. No Brasil, a assistência médica aos pacientes renais crônicos é bastante dispendiosa para o Sistema Único de Saúde (SUS). Segundo dados do DATASUS de 2004, 16% dos recursos destinados à cobertura ambulatorial foram gastos em diálise ^{14,15}. Atualmente, no Brasil, o gasto anual com pacientes em diálise ou transplante renal é de cerca de 2,0 bilhões de reais, conforme dados da Sociedade de Nefrologia ³.

A mortalidade decorrente da DRC é preocupante. Nos Estados Unidos, para 2015, estima-se mais de 107.000 mortes anuais devido a problema renal ¹⁶. A taxa de mortalidade no Brasil chegou a valores alarmantes de 14,3% em 2006^a. A mortalidade na DRC chega a ser 20 vezes maior do que na população em geral e a DCV é a principal causa de morte ^{17,18}. A taxa de mortalidade é 3 vezes maior nos indivíduos com TFGs entre 15-29 ml/min/1,73 m² ¹⁹. Brasileiros em hemodiálise apresentam disfunção diastólica ventricular

esquerda como principal preditor de mortalidade, e nos pacientes diabéticos a sobrevida foi ainda menor do que em outro diagnóstico ²⁰. O risco aumentado para DCV deve-se a fatores tradicionais como fumo, DM, dislipidemia e hipertensão e a fatores relacionados à DRC, como anemia, estresse oxidativo, microalbuminúria, hiperparatireoidismo, níveis elevados de homocisteína e fibrinogênio ^{21,22}.

Face a esse quadro preocupante, instituições de nefrologia nacionais e internacionais têm estimulado a criação de campanhas e diretrizes com o objetivo de incentivar a pesquisa da doença renal e de uniformizar as recomendações.

DRC é definida como anormalidades estruturais ou funcionais dos rins, por pelo menos 3 meses, manifestada por dano renal com ou sem TFG <60 ml/min/1,73 m². O dano renal pode ser expresso por proteinúria, dano tubular, alterações na imagem ou necessidade de transplante. A classificação dos estágios da DRC baseia-se na TFG - estágio 1: ≥90 ml/min/1,73 m²; estágio 2: 60-89 ml/min/1,73 m²; estágio 3: 30-59 ml/min/1,73 m²; estágio 4: 15-29 ml/min/1,73 m²; estágio 5: <15 ml/min/1,73 m² ou falência renal ²³.

A realização de dois testes, albuminúria e TFG, são suficientes para identificar a DRC, tornando-se fundamental a padronização de métodos que sejam acurados e de simples execução para esse rastreamento e que sejam validados para as diferentes populações.

Os fatores de risco mais comuns para DRC incluem DM, hipertensão arterial, DCV, história familiar de DRC e idade acima de 60 anos, onde é formalmente indicado o rastreamento de DRC. Também devem ser avaliados grupos com doença auto-imune, infecções sistêmicas e do trato urinário e uso de algumas drogas ⁷.

A seleção das referências bibliográficas foi realizada a partir de pesquisa no Pubmed, utilizando as palavras chave: “glomerular filtration rate, renal function, MDRD, Modification of Diet in Renal Disease, creatinine, cystatin-C, inulin, ⁵¹Cr-EDTA, chronic kidney disease”, no período de janeiro de 2007 a setembro de 2008.

DETECÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

ALBUMINÚRIA

Excreção urinária de albumina (EUA) é um indicador específico e sensível para DRC do DM e hipertensão. A medida da taxa albumina-creatinina ou da concentração de albumina em amostra de urina é recomendada como rastreamento^{23,24,25,26} e sua elevação deve ser confirmada em pelo menos 2 de 3 coletas, em um intervalo de 3 a 6 meses^{27,28}. Como a EUA pode ser aumentada por inúmeros fatores (infecção urinária, menstruação, febre, hiperglicemia), idealmente deve ser medida na ausência dessas condições²⁹.

Microalbuminúria, ou nefropatia incipiente, é definida por EUA de 20-200 µg/min ou 30-300 mg/24h^{27,30,31}. Em amostra de urina, os valores são de 17-170 mg/l e 30-300 mg/g (mg de albumina/ g de creatinina)^{7,25}. Valores acima desses pontos indicam macroalbuminúria ou nefropatia clínica^{24,26,27,31}.

Evidências têm surgido, no entanto, de que valores de EUA acima de 5 µg/min já representam risco de progressão futura da nefropatia^{32,33,34}, estando associados à pressão arterial mais elevada³⁵. Esse achado também confere aumento de mortalidade^{36,37,38,39}. No *Framingham Heart Study*, em pacientes sem hipertensão e sem DM, a EUA acima de valores de 3,9 mg/g para homens e de 7,5 mg/g para mulheres, conferiu um risco 3 vezes maior de eventos cardiovasculares³⁹. Portanto, deverá haver redução no ponto de corte que define albuminúria como risco⁴⁰.

Para justificar que níveis baixos de EUA venham a trazer risco renal e cardiovascular, identificou-se que uma porção substancial da albuminúria não é de fato detectada pelos métodos convencionais de imunoensaio, que detectam apenas a albumina imunorreativa. Estudos recentes demonstram a presença de uma fração considerável não-imunorreativa na composição da albumina intacta total (soma das frações imunorreativa e não-imunorreativa), que é detectada apenas pelo método de HPLC^{41,42,43}. Portanto, esse método seria capaz de detectar mais precocemente alterações da albuminúria^{44,45}.

Em resumo, a medida da taxa albumina-creatinina ou de albumina em amostra de urina é recomendada como rastreamento de doença renal e sua

elevação deve ser confirmada em pelo menos 2 de 3 coletas, em um intervalo de 3 a 6 meses. Em amostra de urina, os valores que definem microalbuminúria são de 17-170 mg/l e 30-300 mg de albumina/g de creatinina.

TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

A TFG é o melhor índice de avaliação da função renal para o diagnóstico, estadiamento e avaliação de resposta ao tratamento da DRC ⁴⁶. A avaliação da TFG depende do viés (diferença entre o valor medido e estimado), da acurácia (porcentagem de erro do valor verdadeiro), da precisão da técnica (variabilidade) e sua reprodutibilidade (variação intra e interensaio e interlaboratorial) ⁴⁷.

Taxa de filtração glomerular medida por substâncias exógenas

Um marcador ideal para TFG deve ser produzido constantemente, ser livremente filtrado pelo glomérulo, não sofrer reabsorção ou secreção tubular, nem metabolização ou eliminação extra-renal, assim como dispor de um método de medida acurado ^{46,48}.

A avaliação mais acurada da TFG depende da depuração de substâncias exógenas, como a inulina, ioexol, ⁹⁹Tc-DTPA, ¹²⁵I-iotalamato e ⁵¹Cr-EDTA. É determinada com registro do horário da injeção do marcador e das coletas de sangue e de urina (excreção urinária dividida pela concentração plasmática) ou a partir de medida isolada no plasma, dispensando a coleta urinária ⁴⁹.

A inulina é um polímero da frutose que preenche todos os critérios de um marcador ideal da TFG. Introduzida nos anos 30, apresenta dificuldades na prática clínica já que, além de não ser prontamente disponível, exige infusão contínua, coletas de sangue e urina e dosagem laboratorial complexa e de alto custo ⁵⁰. A técnica de injeção única tem sido analisada, mas talvez não seja tão acurada ^{48,51,52}.

Outro marcador é o ioexol, contraste radiológico não-iônico, hidrossolúvel, que contém 46% de iodo. Pode ser determinado por HPLC, fluorescência ou eletroforese capilar, apresentando alta correlação com a inulina e com o ⁵¹Cr-EDTA ^{53,54}. A duração do exame é de 4 horas para TFGs acima de 40 ml/min e deve ser estendida para 10 horas em TFGs mais baixas.

Embora os meios de contraste sejam sabidamente nefrotóxicos, o uso de pequenas doses (<20 ml) é relativamente seguro ⁵³ e em 4000 testes com doses baixas, nenhuma reação adversa grave foi observada ⁵⁵. Reações como alergia, hipotensão e dispepsia também são raras ⁵³.

O iotalamato também é um contraste radiológico, que pode ser administrado por via subcutânea ou intravenosa, sendo menos alergênico do que o ioexol ⁵⁴. Alguns estudos pequenos têm sugerido que a depuração do iotalamato tende a superestimar a da inulina ^{56,57}.

O ⁹⁹Tc-DTPA (ácido dietilenotriaminopentacético) é um método econômico, de baixo custo e pronta disponibilidade, além de fornecer a imagem do rim. No entanto, tende a subestimar os valores de TFG porque possui grau variável de ligação com proteínas conforme a função renal. Na presença de função renal normal, a atividade da fração não ligada é rapidamente depurada, enquanto a ligada permanece na circulação ^{58,59}. Para corrigir os dados, a ligação protéica *in vivo* deve ser medida.

A depuração do ⁵¹Cr-EDTA é um método amplamente utilizado. A dose é de 0,15 mCi (5,55 MBq), que corresponde a 20 mrad, menos da metade da radiação de um Rx de tórax ⁵⁹. O exame tem duração de 4 horas e envolve 4 coletas de sangue. Apresenta correlação com a inulina superior a 97%, sendo considerado um dos métodos mais acurados para determinar a TFG ^{48,60,61}.

Os exames de depuração, pela sua complexidade, devem ser reservados para situações especiais (Quadro 1) ^{62,63}.

Os valores de referência da TFG para adultos são de 116±11 para indivíduos de 20-40 anos e de 105±17 ml/min/1,73m² para indivíduos de 41-60 anos ⁶⁴ (Figura 1). Um estudo europeu determinou valores de 105±26 para a faixa de 30 anos, 98±23 para a de 50 anos e de 78±24 ml/min/1,73 m² para a de 70 anos de idade ⁶⁵.

Em resumo, métodos de depuração de substâncias exógenas são acurados, porém laboriosos e de alto custo, além da necessidade de se estender o exame na DRC avançada ⁶⁶. Adicionalmente, métodos isotópicos, apesar da baixa radioatividade, não são recomendados para crianças e

gestantes e requerem condições adequadas para a eliminação de resíduos, o que limita seu uso às indicações do Quadro 1.

Taxa de filtração glomerular estimada

Creatinina

Em decorrência das restrições dos métodos de depuração exógena, a creatinina ainda é o método mais utilizado na prática para estimar a função renal.

A creatinina foi identificada em 1847 por Liebig ⁶⁷. Seu uso como marcador para TFG originou-se do estudo de Rehberg, em 1926, que avaliou a depuração renal de creatinina exógena ⁶⁸. Jaffé descreveu o método de medida da creatinina com a reação com picrato alcalino em 1886 ⁶⁹, que mostra-se útil até hoje.

A creatinina cumpre apenas algumas das exigências de marcador ideal. Não está ligada a proteínas, é livremente filtrada, não é metabolizada e é fisiologicamente inerte, mas sofre secreção tubular, o que leva a superestimativa da TFG. É formada a partir da desidratação não enzimática da creatina muscular, que por sua vez é sintetizada no fígado. Uma limitação importante é que a sensibilidade da creatinina para detectar perda de função renal é bastante baixa, já que mais de 40% da função renal terá que estar comprometida para que ela seja capaz de detectá-la ⁷⁰.

Alterações na produção de creatinina estão relacionadas com variações na massa muscular, independente da função renal (Quadro 2). O avanço da idade, por reduzir a massa muscular, resulta em diminuição dos níveis séricos de creatinina. A maior massa muscular em homens ocasiona maior produção e excreção renal de creatinina, resultando em níveis séricos mais elevados do que nas mulheres ⁷⁰.

Em negros em hemodiálise ⁷¹ e em pré-diálise ⁷², tem sido descrito creatinina sérica mais elevada do que em brancos, o que não parece se dever ao estado nutricional, composição corporal ou a diferenças sócio-econômicas. Portanto, devido a possíveis variações étnicas, é necessário o desenvolvimento de intervalos de referência para a creatinina para cada população específica.

Uma revisão sistemática recente avaliou a possibilidade de generalização de intervalos de referência com métodos rastreáveis para creatinina ⁷³. Resultados de populações brancas de diferentes regiões (Alemanha, Escandinávia, Austrália) foram comparáveis, sugerindo que os intervalos propostos poderiam ser universalmente válidos. No entanto, devido à miscigenação dos povos, recomenda-se a utilização das diretrizes estabelecidas pelo documento C28-A2 do *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI), que sugere a determinação de intervalos para cada população específica ⁷⁴. Outra fonte de interferência no nível de creatinina é a decorrente da redução de produção que ocorre em pacientes com cirrose ⁷⁵ ou, ainda, em quadros de perda muscular intensa como paraplegia ou quadriplegia ⁷⁶.

Um fator relevante é a variabilidade na calibração da creatinina sérica entre os laboratórios, o que pode introduzir erro sistemático na estimativa da TFG com fórmulas, especialmente em níveis normais. As limitações dos métodos comercialmente disponíveis, incluindo a não-especificidade desses, ressaltam a necessidade de promover sua calibração, devendo ser alinhados com o método padrão de alta ordem de referência (rastreáveis) ^{73,74}.

A espectrometria de massa por diluição isotópica (ID-MS) é o método de referência para dosar creatinina e os kits mais recentes são alinhados por este método. A maioria dos métodos são variações da reação de Jaffé não-específica, que geralmente envolvem um ajuste para efeitos de cromógenos não-creatinina, os quais falsamente aumentam seus valores (Quadro 2) ^{66,77}.

No método de Jaffé, a creatinina reage com o íon picrato em condições alcalinas, formando um complexo de coloração vermelho-alaranjado, facilmente quantificado ⁷⁰. A vantagem deste método é sua simplicidade, utilizado há mais de 80 anos. A maior desvantagem é que a concentração medida pela coloração pode aumentar em até 20%, devido a outras substâncias que não a creatinina (Quadro 3). Interferências positivas (falso aumento) podem ser ocasionadas por glicose, ascorbato, ácido úrico, acetoacetato, piruvato, cetoácidos ou cefalosporinas ⁷⁰. Por outro lado, concentrações elevadas de bilirrubina, reduzem substancialmente o valor da creatinina.

Os métodos enzimáticos têm sido uma alternativa na rotina laboratorial, já que não detectam cromógenos não-creatinina e são rastreáveis para o

padrão ouro (ID-MS) ^{74,78,79}. No entanto, o custo desse método é cerca de 20 vezes o do método de Jaffé.

A depuração de creatinina, que faz a relação entre as concentrações plasmática e urinária, sabidamente é um marcador imperfeito para a TFG ^{47,80}. Em primeiro lugar, a creatinina é regularmente secretada e sofre reabsorção tubular renal, o que ocorre de forma variável e imprevisível, especialmente na presença de doença renal ⁷⁰. Além disso, o método envolve amostras de urina de 24 h, as quais estão sujeitas a coletas incorretas por falta de entendimento do paciente ou pela ocorrência de retenção urinária. Portanto, não é definitivamente recomendável a estimativa da TFG empregando-se a depuração da creatinina.

Em resumo, diferenças na produção de creatinina (decorrentes de idade, gênero e raça) podem afetar significativamente a concentração de creatinina sérica, mesmo se a função renal permanecer a mesma. Além disso, controle sobre as interferências na dosagem da creatinina e promoção de calibração com métodos padrão são fundamentais para reduzir os erros laboratoriais sistemáticos. Se as possíveis interferências na concentração da creatinina não forem reconhecidas, poderão afetar a interpretação da TFG. Baseados nesses dados está indicado relacionar a creatinina com gênero, idade e raça através de sua inserção em equações de estimativa da TFG, idealmente usando métodos rastreáveis.

Taxa de filtração glomerular estimada por fórmulas

A equação de Cockcroft-Gault (CG) estima a depuração da creatinina a partir da creatinina sérica, idade, sexo e peso, e apesar de ter sido desenvolvida em 1976, ainda é amplamente utilizada (Quadro 3) ⁸¹. Foi elaborada a partir de dados de 249 homens brancos e é extrapolada para o sexo feminino após redução de 15% dos valores. Embora não tenha sido levada em conta a influência de variáveis como obesidade e edema, os próprios autores recomendam que nesses casos seja incluído na fórmula o peso ideal do indivíduo, pois de outra forma a equação tenderia a superestimar a TGF. Esse dado é especialmente relevante no DM tipo 2, onde 80% dos pacientes são obesos, o que promove superestimativa da TFG a partir da multiplicação pelo peso na fórmula ^{82,83}. A fórmula de CG tende a discordar dos

valores medidos de TFG em indivíduos com ou sem DM ^{84,85,86}. Também é inacurada para detectar mudanças evolutivas da TFG ⁸⁷, que ocorrem ao longo dos anos⁸⁸. Outra limitação é que, como a fórmula foi desenvolvida utilizando método de medida da creatinina não rastreável, não há como fazer comparações com os métodos atuais, que são mais precisos.

No final dos anos 90, o estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) desenvolveu uma fórmula derivada de dados de 1628 pacientes com insuficiência renal, estimando a TFG em mililitros/minuto/1,73 m². Foram incluídos na fórmula: idade, sexo, raça, níveis de uréia, creatinina e albumina séricas ⁸⁹. Posteriormente, no início dos anos 2000, a equação foi simplificada, eliminando uréia e albumina (Quadro 3). Passou a ser referida como MDRD de 4-variáveis, sendo atualmente a recomendada pelo *National Kidney Disease Education Program (NKDEP)* para estimar a TFG ^{66,77,78}. Tem sido evidenciado em diversos estudos que a equação do estudo MDRD teria desempenho superior ao da equação de CG.

Uma extensa avaliação da equação MDRD mostrou um bom desempenho em populações com TFG baixa (<60 ml/min/1,73m²) ^{7,90}, mas uma atuação variável naquelas com níveis mais elevados, onde a equação tende a subestimar a TFG ^{78,86,87}. A origem e o desenvolvimento da equação original do estudo MDRD pode ser vista com mais detalhe no estudo de Levey et al ⁸⁹. Em pacientes com DM, também tem sido demonstrado que a fórmula subestima os valores de TFG ^{83,91,92,93}. Portanto, a equação MDRD não tem sido eficiente para identificar estágios iniciais de DRC em pacientes com creatinina sérica normal ou próxima da normalidade ^{94,95}.

Rule et al, da Clínica Mayo, analisando a TFG estimada em comparação com a TFG medida por iotalamato, concluem que a equação MDRD, por ter sido determinada em pacientes com DRC e TFG ao redor de 40 ml/min/1,73m², não se presta para diagnosticar DRC na população em geral ⁹⁶ (Quadro 4). Em indivíduos brasileiros, confirmou-se que a equação MDRD subestima a TFG na ordem de 15%, em 40% dos casos ⁹⁷.

No outro extremo, em indivíduos com DRC grave (creatinina >4,5 mg/dl) a equação também não tem sido considerada válida, já que concorda com a

TFG medida em apenas um terço dos casos, retardando o encaminhamento dos pacientes para o tratamento adequado ^{83,85,98}.

Além da influência do nível de função renal sobre o desempenho da fórmula, outras questões analisadas têm sido a influência da etnia, tanto sobre níveis de creatinina sérica como sobre a TFG propriamente dita. Em indianos saudáveis, a acurácia da equação MDRD foi baixa, com viés (valor medido menos estimado) de 18 ml/min ⁹⁹. Em estudos conduzidos em pacientes chineses com DRC, a equação superestimou a TFG em pacientes com DRC em estágio 4 e 5, enquanto a subestimou no estágio 1 ^{100,101}. No sul da Ásia (Paquistão), a concordância em pacientes com DRC foi de apenas 50% ¹⁰². Em relação aos indivíduos negros, existe controvérsia quanto à necessidade de um fator que aumente a TFG nesses casos, como o proposto na equação do MDRD. Alguns estudos mostram que a TFG não é mais elevada em negros caribenhos ¹⁰³ e estudo recente conclui que é dispensável o fator de correção de 1,212 para negros ¹⁰⁴. Torna-se necessária, portanto, a avaliação do desempenho da equação nas diferentes etnias. Em brasileiros com função renal normal, confirma-se que a equação MDRD concorda com a TFG medida em apenas 40% das vezes.

A falta de padronização dos métodos de medida da creatinina é, adicionalmente, uma importante limitação para a validação das fórmulas. A variabilidade dos métodos de creatinina entre os laboratórios clínicos pode conferir um erro de até 20% na TGF estimada, mais relevante nos indivíduos que apresentam concentração de creatinina sérica próxima do normal ^{10,23,62}. A equação do estudo MDRD foi recentemente re-expressa para utilizar métodos de creatinina calibrados ⁷⁴ (Quadro 3). No entanto, ainda assim estudos indicam que mesmo a equação re-expressa ainda subestima TFGs >90 ml/min/1,73m² ^{105,106}. A recomendação é de que os resultados sejam expressos no valor exato se forem abaixo de 60 ml/min/1,73 m² e, na presença de resultados mais elevados, apenas como TFG >60 ml/min/1,73 m². “Calculadores” estão disponíveis em “palms” ou em sites da internet, como por exemplo o mdrd.com.

Na presença dessas limitações, outras equações têm sido buscadas. Na prática clínica, o status renal do paciente é *a priori* desconhecido. Nesse

sentido, a Clínica Mayo desenvolveu uma equação envolvendo indivíduos tanto com (n=320) como sem doença renal (n=580). O modelo criado foi de uma equação quadrática, com as variáveis creatinina, idade e sexo para prever o logaritmo da TFG medida (Quadro 3). É preconizado que seja utilizado o valor mínimo de 0,8 mg/dl para valores de creatinina sérica, mesmo com valores inferiores a esse ¹⁰⁷. Em comparação com a equação MDRD, a acurácia da estimativa parece ser maior, inclusive modificando a proporção de detecção de DRC ⁹⁶. No entanto, estudo recente que avaliou 96 indivíduos saudáveis da região sul do Brasil, encontrou que a equação da Clínica Mayo superestima os valores de TFG em 30% dos casos, especialmente em homens ⁹⁷.

Cistatina C

A cistatina C é uma substância endógena, proposta como um marcador substituto para estimar a TFG. É uma proteína de baixo peso molecular, não glicosilada, que tem produção constante. Está presente em todas as células nucleadas, sendo livremente filtrada pelos glomérulos e completamente reabsorvida e catabolizada pelas células tubulares. Não retorna para o sistema circulatório, nem é secretada pelos túbulos renais ⁶².

As vantagens em relação à creatinina são de que não sofre interferência da massa muscular ou secreção tubular nem interferência analítica ¹⁰⁸.

A variabilidade intra-individual da cistatina C é de 4,5% e a da creatinina de 6% ¹⁰⁹. Os valores de referência são de 0,5-1,0 mg/l ¹¹⁰. Os níveis séricos tendem a diminuir na presença de hipotireidismo ¹¹¹ e aumentar no hipertireoidismo e com o uso de glicocorticóides ¹¹². Em estudo holandês, os níveis de cistatina C foram independentemente associados com altos níveis de proteína C reativa, fumo, obesidade, gênero masculino e idade, mesmo após ajuste para depuração de creatinina ¹¹³.

Uma meta-análise conclui que a cistatina C seria um marcador superior à creatinina para avaliar a TFG ¹¹⁴. Em revisão de 24 artigos, Laterza e colaboradores descrevem que a cistatina C foi superior à creatinina em 15 estudos, enquanto nos restantes mostrou-se equivalente ¹¹⁵. No DM, a cistatina C parece mais sensível do que a creatinina para detectar reduções leves na

função renal ¹¹⁶. Portanto, ainda é controversa a superioridade do desempenho da cistatina C em relação à creatinina.

Diversas equações com cistatina C têm sido desenvolvidas ¹¹⁷. Um consistente estudo envolvendo 3418 indivíduos com DRC, publicado recentemente, evidencia que a equação que mais se aproxima dos valores de TFG medida incluiria a cistatina C, a creatinina, a idade, gênero e raça do indivíduo (Quadro 3) ¹¹⁸. Estudos adicionais são ainda necessários, englobando todo o espectro de função renal para avaliar a performance da cistatina C nas diferentes populações. Além disso, padronização e calibração das dosagens de cistatina C são fundamentais para obter estimativas mais acuradas da TFG e esse processo vem sendo desenvolvido de maneira análoga ao recomendado para a creatinina sérica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DRC é definida como a presença de dano renal ou TFG menor que 60 ml/min/1,73 m² por três meses ou mais. Embora a TFG seja mais acuradamente avaliada com a depuração de substâncias exógenas, esses métodos são laboriosos, de alto custo e devem ser limitados a indicações precisas. A creatinina segue, portanto, sendo o método mais empregado na prática. Deve ser levado em conta que diferenças na sua produção (decorrentes de idade, gênero e raça) podem afetar significativamente a concentração de creatinina sérica, mesmo se a função renal permanecer a mesma. Assim, as diretrizes de nefrologia indicam ajustar os valores de creatinina para gênero, idade e raça através de sua inserção em equações de estimativa da TFG. O estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) desenvolveu uma fórmula derivada de dados de pacientes com insuficiência renal, incluindo idade, sexo, raça e creatinina. Uma extensa avaliação dessa equação mostrou um bom desempenho em populações com baixo nível de TFG (<60 ml/min/1,73m²), mas uma tendência a subestimar a TFG em níveis normais. A equação MDRD foi recentemente re-expressa para utilizar métodos de creatinina padronizados. Vários “calculadores” *on-line* estão disponíveis (mdrd.com). A Clínica Mayo sugere uma nova equação envolvendo indivíduos com e sem doença renal. A cistatina C, uma substância endógena, vem sendo amplamente avaliada e parece ser mais sensível do que a creatinina e uma

equação que a inclua, junto com creatinina, idade, gênero e raça tem sido proposta como a que mais se aproxima dos valores de TFG medida. Em conclusão, estudos adicionais são ainda necessários, englobando todo o espectro de função renal para avaliar a performance das equações de acordo com as diferentes populações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006; 354(23):2473-83
2. US Renal Data System. Annual data report 2004. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(S1):8-280.
3. Grupo Multisetorial de Doença Renal Crônica: SBN, SOBEN, ABCDT, Associações de Pacientes Renais Crônicos. Perfil da doença renal crônica: o desafio brasileiro 2007. Disponível em URL: http://ww2.prefeitura.sp.gov.br/arquivos/secretarias/saude/programas/0007/Doenca_Renal_Cronica.pdf
4. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P et al. Prevalence of chronic disease in the United States. *JAMA.* 2007(17);298:2038-47.
5. Zhang Q, Rothenbacher D: Prevalence of chronic disease in population-based: systematic review. *BMC Public Health.* 2008;8:117-30
6. The Australian Creatinine Consensus Working Group. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: a position statement. *Clin Biochem Rev.*2005;26(3):81-6.
7. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2007; 50(2):169-80.
8. Dong X, He M, Song X, Lu B, Yang Y, Zhang S, et al. Performance and comparison of the Cockcroft-Gault and simplified Modification of Diet in Renal Disease formulae in estimating glomerular filtration rate in a Chinese type 2 diabetic populations. *Diabetic Medicine.* 2007;24(12):1482-6.
9. Iseki K. Chronic kidney disease in Japan. *Intern Med.* 2008;47(8):681-9.
10. Selvin E, Manzi J, Stevens LA, Van Lente F, Lacher DA, Levey AS et al. Calibration of serum creatinine in the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) 1988-1994, 1999-2004. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(6):918-26.

11. Ansell D, Feest T. The Second Annual Report, in the UK Renal Registry. Bristol, The UK Renal Registry. Southmead Hospital, 1999.
12. Bruno RM, Gross JL: Prognostic factor in Brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3.6-year follow-up study. *J Diabetes Complications* 2000;14(5):226-71.
13. Lysaght MJ: Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:S37-40.
14. Godoy, MR, Neto GB, Ribeiro EP, Barros PP. Estimando as perdas de rendimento devido à doença renal crônica no Brasil. *Divulgação em Saúde para Debate*, 2007;38:68-85.
15. Batista KT, Leite JMS Oliveira VP, Seidl EMF. Health attention of the end-state renal disease: a protection bioethics approach. *Com. Ciências Saúde.* 2007;18(14):279-88
16. Himmelfarb J: Chronic kidney disease and the public health. *JAMA* 2007;297(1):23
17. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm L, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation.* 2003;108(17):2154-69.
18. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B, Foley R, Gilbertson D et al. United States Renal Data System 2006 Annual Data Report - Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(Suppl 1):A6-A7
19. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 23(351):1296-305
20. Zaslavsky LMA, Pinotti AF, Gross JL. Diastolic dysfunction and mortality in diabetic patients on hemodialysis A 4.25-year controlled prospective study. *J Diabetes Complications.* 2005;19(4):194-200.

21. Shishehbor MH, Oliveira LPJ, Lauer MS, Sprecher DL, Wolski K, Cho L, et al. Emerging cardiovascular risk factors account for a significant portion of attributable mortality risk in chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2008;101(12):1741-6.
22. McCullough PA, Jurkovitz CT, Pergola PE, McGill JB, Brown WW, Collins AJ, et al. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state. *Arch Intern Med.* 2007;167(11):1122-9.
23. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):137-47.
24. Murussi M, Murussi N, Campagnolo N, Silveiro SP. Detecção precoce da nefropatia diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(3):442-51.
25. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997;20(4):516-9.
26. Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL, Gross JL, Azevedo MJ. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(11):2402-7.
27. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008 (position statement). *Diabetes Care.* 2008;31(1):S12-54.
28. Murussi M, Coester A, Gross JL, Silveiro SP. Nefropatia Diabética no Diabete Melito tipo 2: fatores de risco e prevenção. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2003;47(3):207-19.
29. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observation on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care.* 1995;18(4):572-81.

30. Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005;28:164-76.
31. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the National Kidney Foundation (NKF) and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4):617-22.
32. Murussi M, Campagnolo N, Beck Mo, Gross JL, Silveiro SP. High-normal levels of albumin predict development of micro- and macroalbuminuria and increased mortality in Brazilian type 2 diabetes mellitus patients: an 8-year follow-up study. *Diabet Méd*. 2007;24(10):1136-42.
33. Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Tötterman KJ, Sane T, Saloranta C, et al. Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21(11):1932-8.
34. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ*. 1997;314(7083):783-8.
35. Leitão CB, Canani LH, Bolson PB, Molon MP, Pinotti AF, Gross JL. Urinary albumin excretion rate is associated with increased ambulatory blood pressure in normoalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1724-9.
36. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, Diercks GF, Grobbee DE, Crijns HJ, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med*. 2001;249(6):519-26.
37. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, Van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002;106(14):1777-82.

38. Klausen K, Borsch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation*. 2004;110(1):32-5.
39. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005;112 (7):969-75.
40. Leitão CB, Canani LH, Bolson PB, Molon MP, Silveiro SP, Gross JL. What values should be used to diagnose microalbuminuria in patients with diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):322-6.
41. Brinkman JW, Bakker SJL, Gansevoort RT, Hans LH, Kema IP, Gans OBR. Which method for quantifying urinary albumin excretion gives what outcome? A comparison of immunonephelometry with HPLC. *Kidney Int*. 2004;66(Suppl 92):S69-S75.
42. Comper WD, Osicka TM, Jerums G. High prevalence of immunoreactive intact albumin in urine of diabetic patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(2):336-42.
43. Comper WD, Jereums G, Osicka TM. Differences in urinary albumin detected by four immunoassays and high-performance liquid chromatography. *Clin Biochem*. 2003;37(2):105-11.
44. Comper WD, Osicka TM, Clarck M, Maclsaac RJ, et al. Earlier detection of microalbuminuria in diabetic patients using a new urinary albumin assay. *Kidney Int*. 2004;65(5):1850-5.
45. McQueen MJ, Gerstein HC, Pogue J, Mann JFE, Yusuf S. Reevaluation by high-performance liquid chromatography: clinical significance of microalbuminuria in individuals at high risk of cardiovascular disease in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(6):889-96.
46. Rosner MH, Bolton WK. Renal function testing. *Am J Kidney Dis* 2006;47(1):174-83.

47. Brochner-Mortensen J. Routine methods and their reliability for assessment of glomerular filtration rate in adults. *Danish Medical Bulletin*. 1978;25(5):181-201.
48. Pereira AB, Nishida SK, Kirsztajn GM. Como avaliar o ritmo de filtração glomerular. *J Bras Nefrol*. 2006;28(2):S15-8.
49. Rule AD. Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16(3):242-9.
50. Miller BF, Alvin AS, Rubin J. The renal excretion of inulin at low plasma concentrations of this compound, and its relationship to the glomerular filtration rate in normal, nephritic and hypertensive individuals. *J Clin Invest*. 1940;19(1): 89–94.
51. Jung K, Henke W, Schulze BD, Sydow K, Precht K, Klotzek S. Practical approach for determining glomerular filtration rate by single-injection inulin clearance. *Clin Chem*. 1992;38(3):403-7.
52. Miller BJ, Winkler AW. The renal excretion of endogenous creatinine in man, comparison with exogenous creatinine and inulin. *J Clin Invest*. 1938; 17(1):31–40.
53. Brändström E, Grzegorzcyk A, Jacobsson L, Friberg P, Lindahl A, Aurell M. GFR measurement with iohexol and ⁵¹Cr-EDTA. A comparison of the two favored GFR markers in Europe. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:1176-82.
54. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G: Application of newer clearance techniques for the determination of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998;7(6):675-80.
55. Nilsson-Ehle I, Grubb A. New markers for the determination of GFR: iohexol clearance and cystatin c serum concentration. *Kidney Int Suppl*.1994;47:S17-9.
56. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ¹²⁵I-iodotalamato, ¹⁶⁹Yb-DTPA, ^{99m}Tc-DTPA, and

- inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis.* 1990;16(3):224-35.
57. Odland B, Hallgren R, Sohtell M, Lindstrom B. Is ^{125}I - iothalamate an ideal marker for glomerular filtration? *Kidney Int.* 1985;27(1):9-16.
 58. Russell CD, Bischoff PG, Rowell KL, Kontzen F, Lloyd LK, Tauxe WN, et al. Quality control of Tc-99m DTPA for measurement of glomerular filtration: concise communication. *J Nucl Med.* 1983;24(8):722-7.
 59. Muller-Suur R, Prigent A. Radiopharmaceuticals: their intrarenal handling and localization. In: Ell P, Gambhir S, editors. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment.* 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2004.p.1501-12.
 60. Chantler C, Garnett ES, Parsons V, Veall N. Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection method using ^{51}Cr -EDTA. *Clin Sci.* 1969;37(1):169-80.
 61. Ditzel J, Vestergaard P, Brinklov M. Glomerular filtration rate determined by ^{51}Cr -EDTA complex. *Scand J Urol Nephrol.* 1972;6(2):166-70.
 62. Prigent A: Monitoring renal function and limitations of renal function tests. *Sem Nucl Med.* 2008;38(1):32-46.
 63. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, et al: Definition and classification as chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-100.
 64. Gross JL, Friedman R, Azevedo MJ, Silveiro SP, Pecis M. Effect of age and sex on glomerular filtration rate measured by ^{51}Cr -EDTA. *Braz J Med Biol Res.* 1992;25(2):129-34.
 65. Granerus G, Aurell M. Reference values for ^{51}Cr -EDTA clearance as a measure of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest.* 1981; 41(6):611-6.
 66. Traynor J, Mactier R, Geddes CC, Fox JG. How to measure renal function in clinical practice. *BMJ.* 2006;333(7571):733-7.

67. Liebig J. Kreatin und kreatinin, bestandtheile des harns der menschen. J Prakt Chem. 1847;40:288-92.
68. Rehberg PB. Studies on kidney function: The rate of filtration and reabsorption in the human kidney. Biochem J. 1926;20(3):447-60.
69. Jaffé M. Ueber den niederschlag welchen pikrinsaure in normalen harn erzeugt und uber eine neue reaction des kreatinins. Z Physiol Chem. 1886;10:391-400.
70. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin Chem. 1992;38(10):1933-53.
71. Hsu J, Johansen KL, Hsu C, Kaysen GA, Chertow GM. Higher serum creatinine concentrations in black patients with chronic kidney disease: beyond nutritional status and body composition. Clin J Soc Nephrol. 2008;3(4):992-7.
72. Ward MM. Laboratory abnormalities at the onset of treatment of end-stage renal disease: are there racial or socioeconomic disparities in care?. Arch Intern Med. 2007; 167(10):1083-91.
73. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queraltó J, Kairisto V et al. Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. Clin Chem. 2008;54:559-66.
74. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y, Hendriksen 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. 2006;145(4):247-55.
75. Cocchetto DM, Tschanz C, Bjornsson TD. Decreased rate of creatinine production in patients with hepatic disease: implications for estimation of creatinine clearance. Ther Drug Monit. 1983;5(2):161-8.
76. Mohler JL, Barton SD, Blouin RA, Cowen DL, Flanigan RC. The evaluation of creatinine clearance in spinal cord injury patients. J Urol 1986;136(2):366-9.

77. Mathew TH, Johnson DW, Jones. Chronic kidney disease and automatic reporting and estimated glomerular filtration rate: revised recommendations. *MJA*. 2007;187(8):459-63.
78. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, 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(1):5-18.
79. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease study for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*. 2007;53(4):1-7.
80. Friedman R, Azevedo MJ, Gross JL. Is endogenous creatinine clearance still a reliable index of glomerular filtration rate in diabetic patients? *Braz J Med Biol Res*. 1988;21(5):941-4.
81. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
82. Chudleigh RA, Dunseath G, Peter R, Harvey JN, Ollerton RL, Luzio S et al. Influence of body weight on the performance of glomerular filtration rate estimators in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(2):47-9.
83. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Liu C, et al. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or Modification of Diet in Renal Disease study equation? *Diabetes Care*. 2005; 28(4):838-43.
84. Gross JL, Silveiro SP, Azevedo MJ, Pecis M, Friedman R. Estimated creatinine clearance is not an accurate index of glomerular filtration rate in normoalbuminuric diabetic patients. *Diabetes Care*. 1992;15(5):609-12.
85. Poggio ED, Nef PC, Wang X, Greene T, Van Lente F, Dennis VW, et al: Performance of the Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis*. 2005, 46(2):242-52.

86. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(3):763-73.
87. Beauvieux MC, Le Moigne F, Lasseur C, Raffaitin C, Perlemoine C, Barthe N et al. New predictive equations improve monitoring of kidney function in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(8):1988-94.
88. Murussi M, Gross JL, Silveiro SP. Glomerular filtration rate changes in normoalbuminuric and microalbuminuric Type 2 diabetic patients and normal individuals A 10-year follow-up. *J Diabetes Complications.* 2006;20(4):210-5.
89. 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(6):461-70.
90. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG et al. Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(10):2749-57.
91. Rossing P, Rossing K, Gaede P, Pedersen O, Parving HH. Monitoring kidney function in type 2 diabetic patients with incipient and overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2006; 29(5):1024-30.
92. Chudleigh RA, Dunseath G, Evans W, Harvey JN, Evans P, Ollerton R et al. How reliable is estimation of glomerular filtration rate at diagnosis of type 2 diabetes?. *Diabetes Care* 2007;30(2):300-305.
93. Silveiro SP, Campani R, Leitão CB, Murussi M, Zelmanovitz T, Azevedo MJ et al. Comparação entre diferentes equações de estimativa da taxa de filtração glomerular em pacientes com diabetes melito tipo 2 não-proteinúricos. In: XVI Congresso Brasileiro de Diabetes, 2007.
94. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2140-4.

95. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46(2):233-41.
96. Rule AD, Rodeheffer RJ, Larson TS, Burnett JC, Costo FG, Turner ST, et al. Limitations of estimating glomerular filtration rate from serum creatinine in the general population. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(11):1427-34.
97. Kuan Y, Hossain M, Surman J, El Nahas AM, Haylor J. GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20(11):2394-401.
98. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005, 16(2):459-66.
99. Mahajan S, Mukhiya GK, Singh R, Tiwari SC, Kalra V, Bhowmik DM, et al. Assessing glomerular filtration rate in healthy Indians adults: a comparison of various prediction equations. *J Nephrol.* 2005;18:257-261.
100. Zuo L, Ma YC, Zhou IH, Wang M, Xu GB, Wang HY.. Application of GFR-estimating equations in Chinese patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):463-72.
101. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2937-44.
102. Jafar TH, Schmid CH, Levey AS. Serum creatinine as marker of kidney function in South Asians: a study of reduced GFR in adults Pakistan. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1413-19.
103. Mpio I, Laville M, Hadj-Aïssa A, Fauvel JP. Predicted creatinine clearance to evaluate glomerular filtration rate in black Caribbean subjects. *Nephrol Dial Transplant.* 2003,18(7):1307-10.
104. Deventer HE, George JA, Paiker JE, Becker PJ, Katz IJ. Estimating glomerular filtration rate in black South Africans by use of the Modification

- of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations. *Clin Chem.* 2008 ; 54(7):1197-202.
105. Srivastava T, Garg U, Chan YR, Alon US. Essentials of laboratory medicine for the nephrology clinician. *Pediatric Nephrol.* 2007;22(2):170-82.
106. Chudleigh RA, Ollerton RL, Dunseath G, Peter R, Harvey JN, Luzio S, et al. Performance of the revised '175' modification of diet in renal disease equation in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2008, 51(9):1714-8.
107. Issa N, Meyer KH, Arrigain S, Choure G, Fatica RA, Nurko S, et al. Evaluation of creatinine-based estimates of glomerular filtration rate in a large cohort of living kidney donors. *Transplantation.* 2008;86(2):223-30.
108. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2004;141(12):929-37.
109. Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15(6):610-6.
110. Bandaranayake N, Ankrah-Tetteh T, Wijeratne S, Swaminathan R. Intra-individual variation in creatinine and cystatin C. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(9):1237-9.
111. Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem.* 2000;37(1):49-59.
112. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli L, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(4):346-349.
113. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem.* 2001;47(11):2055-9.
114. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal

function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004;65(4):1416-21.

115. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):221-26.
116. Laterza OF, Price CP, Scott MG: Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 2002;48:699-707.
117. Perlemoine C, Beauvieux MC, Rigalleau V, Baillet L, Barthes N, Derache P et al. Interest of cystatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function. *Metabolism.* 2003;52(10):1258-64.
118. Prates AB, Amaral FB, Vacaro MZ, Gross JL, Camargo JL, Silveiro SP. Avaliação da filtração glomerular através da medida da cistatina C sérica. *J Bras Nefrol.* 2007;29(1):48-55.
119. Stevens LA, Coresh J, Schimdt CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51(3):395-406.

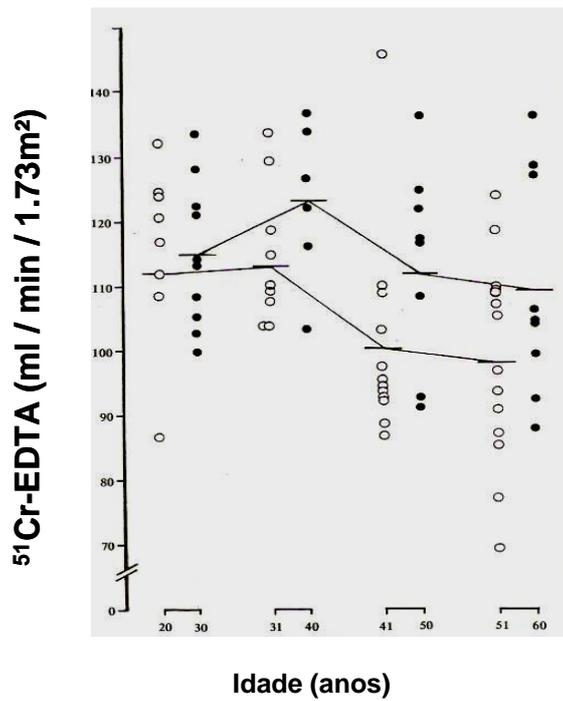


Figura 1: Valores de referência da taxa de filtração glomerular (TFG) de acordo com a faixa etária e gênero. Dados apresentados para homens (●; N=33) e mulheres (○; N=43)

Quadro 1: Indicações para analisar a taxa de filtração glomerular (TFG) com métodos de medida.

- Idades extremas (idosos e crianças)
- Tamanho corporal extremo (obesidade, DM tipo 2, IMC < 18,5 Kg/m²)
- Desnutrição grave (cirrose, falência renal em estágio final)
- Massa muscular anormal (amputação, paralisia)
- Ingestão de creatinina ou creatina elevada ou reduzida (dieta vegetariana, dieta suplementar)
- Gravidez
- Alteração rápida na função renal
- Prévio ao uso de drogas de alta toxicidade excretadas pelos rins
- Prévio à doação renal

Quadro 2: Fatores que interferem no nível sérico da creatinina de forma independente da função renal.

1. Aumento do nível sérico de creatinina

Produção aumentada de creatinina

- sexo masculino
- massa muscular exagerada

Interferência analítica

- Hiperglicemia, cetose *
- Drogas (cimetidina, trimetoprim)

2. Redução do nível sérico de creatinina

Produção diminuída de creatinina

- idade avançada
- cirrose
- doença neuromuscular, amputações
- desnutrição

Interferência analítica

- Hiperbilirrubinemia *

* Quando empregado Método de Jaffé

Quadro 3: Equações que estimam a taxa de filtração glomerular (TFG) em adultos.

1. Equação original do estudo MDRD

$$\text{TFG} = 186 \times (\text{CrS})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203} \times 1,212 (\text{afro}) \times 0,742 (\text{fem})$$

2. Equação re-expressa do estudo MDRD para creatinina calibrada

$$\text{TFG} = 175 \times (\text{CrS padronizada})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203} \times 1,212 (\text{afro}) \times 0,742 (\text{fem})$$

3. Equação Cockcroft-Gault

$$\text{CG} = (140 - \text{idade}) \times \text{peso} / (72 \times \text{Cr sérica}) \times 0,85 (\text{fem})$$

4. Equação Quadrática Clínica Mayo

$$\text{TFG} = \exp [1,911 + 5,249/\text{CrS} - 2,144/\text{CrS}^2 - 0,00686 \times (\text{idade}) - (0,205 \text{ fem})]$$

5. Equação combinada de creatinina e cistatina C

$$\text{TFG} = 177,6 \times (\text{CrS})^{-0,65} \times (\text{Cist C})^{-0,57} \times \text{idade}^{-0,20} \times 0,82 (\text{fem}) \times 1,11 (\text{afro})$$

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, Crs: creatinina sérica; afro: afrodescendente; fem:feminino

Nota: idade expressa em anos; peso expresso em kilogramas

Quadro 4: Estudos de validação da equação MDRD em doadores de rim com função renal normal.*

| Autor | nº de pacientes | TFG medida** | TFG estimada** | Diferença** | P30% |
|--------------|------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|-------------|
| Rule et al | 580 | 101 ± 17 | 72 ± 11 | -29 | 54% |
| Lin et al | 117 | 106 ± 16 | 95 ± 25 | -18,3 | 65% |
| Poggio et al | 457 | 106 ± 18 | 97 ± 21 | -9 | 86% |

** $(\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2)$

P30%= prevalência de variação superior a 30% do valor estimado de TFG em relação ao seu valor efetivamente medido.

* Adaptado de Prigent⁶²

Capítulo 2

Desempenho da Taxa de Filtração Glomerular Estimada pelas Fórmulas do Estudo MDRD e Equação Quadrática Mayo em Adultos Saudáveis

Ariana Aguiar Soares¹
Tatiana Falcão Eyff¹
Raquel Barth Campani¹
Luciana Ritter¹
Letícia Schwerz Weinert¹
Joíza Lins Camargo^{1,2}
Sandra Pinho Silveiro^{1,3}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

² Unidade de Bioquímica e Imunoensaios, Serviço de Patologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

³ Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina da UFRGS

Endereço para correspondência:

Sandra Pinho Silveiro
Serviço de Endocrinologia, HCPA
Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Prédio 12, 4º andar
55 51.21018127
Porto Alegre, RS
Brasil
sandrasilveiro@terra.com.br

Palavras-chave: taxa de filtração glomerular, MDRD, creatinina, ⁵¹Cr-EDTA, rastreável

RESUMO

Introdução: As diretrizes de nefrologia recomendam a estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) para avaliar a função renal utilizando equações que incluam a creatinina sérica, como a desenvolvida no estudo MDRD. No entanto, existem controvérsias sobre a performance dessa equação nas faixas de normalidade da TFG e novas fórmulas têm sido propostas.

Objetivo: Avaliar o desempenho das equações MDRD e Quadrática Clínica Mayo (QCM) para estimar a TFG comparando-as com a TFG medida por ^{51}Cr -EDTA em adultos saudáveis.

Pacientes e métodos: Estudo transversal. A TFG foi medida pela técnica do ^{51}Cr -EDTA e estimada pelas fórmulas do MDRD e QCM. A creatinina sérica foi medida com método Jaffé compensado rastreável.

Resultados: Foram avaliados 96 indivíduos, 61 mulheres (64%), 83 brancos (86%), com idade de 42 ± 15 anos (19-86 anos). A TFG medida com ^{51}Cr -EDTA (TFG ^{51}Cr) foi de 112 ± 24 , a TFG_{MDRD} foi de 94 ± 19 e a TFG_{QCM} foi de 113 ± 15 ml/min/1,73 m². O viés (valor medido menos estimado) entre TFG ^{51}Cr e TFG_{MDRD} foi de 18,3 ml/min/1,73 m², com limite de concordância (média \pm 2 DP) de -34 a 70 ml/min/1,73 m². O viés entre TFG ^{51}Cr e TFG_{QCM} foi de -1,4 ml/min/1,73 m² (-51 a 49 ml/min/1,73 m²). A acurácia, calculada como a porcentagem dos resultados estimados que desviam menos do que 15% do valor medido, foi de 40% para TFG_{MDRD} e de 48% para TFG_{QCM}.

Conclusões: As fórmulas disponíveis para a estimativa da TFG não apresentam acurácia satisfatória para expressar o valor medido da variável na faixa de normalidade.

ABSTRACT

Background: Current guidelines recommend glomerular filtration rate (GFR) estimation to analyse renal function employing equations with serum creatinine, like the one developed by MDRD study. However, there are doubts about the performance of this equation in normal range GFRs and new formulas have been proposed.

Aim: To evaluate the performance of MDRD and Mayo Clinic Quadratic (MCQ) equations in estimating GFR comparing them with ^{51}Cr -EDTA measured GFR in healthy adults.

Patients and methods: Cross-sectional study. GFR was measured by ^{51}Cr -EDTA single-injection method and estimated by MDRD e MCQ equations. Serum creatinine was measured with a traceable, compensated Jaffé method.

Results: Ninety-six individuals, 61 women (64%), 83 white (86%), aged 42 ± 15 years (19-86 years) were evaluated. ^{51}Cr -EDTA GFR (^{51}Cr -GFR) was 112 ± 24 , $_{\text{MDRD}}\text{GFR}$ was 94 ± 19 and $_{\text{MCQ}}\text{GFR}$ was 113 ± 15 ml/min/1.73 m². Bias (measured minus estimated value) between ^{51}Cr -GFR and $_{\text{MDRD}}\text{GFR}$ was 18.3 ml/min/1.73 m², and agreement limits (mean \pm 2 SD) -34 to 70 ml/min/1.73 m². Bias between ^{51}Cr -GFR and $_{\text{MCQ}}\text{GFR}$ was -1.4 ml/min/1.73 m² (-51 a 49 ml/min/1.73 m²). Accuracy, calculated as the proportion of estimated results that deviate less than 15% of the measured value, was 40% for $_{\text{MDRD}}\text{GFR}$ and 48% for $_{\text{MCQ}}\text{GFR}$.

Conclusion: The available formulas to estimate GFR are not accurate enough to express the measured variable in normal ranges.

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde mundial, sendo definida pela *National Kidney Foundation (NKF)* como uma TFG <60 ml/min/1,73 m² ou dano renal, por pelo menos 3 meses ou mais [1]. A taxa de filtração glomerular (TFG) é a forma mais apropriada para estimar a função renal global, sendo essencial para diagnosticar e classificar os estágios da DRC [1,2,3,4].

Embora a TFG não possa ser medida diretamente, ela pode ser avaliada com a depuração de marcadores exógenos ou por meio da concentração da creatinina sérica [5,6]. No entanto, a creatinina sérica isolada não é recomendada para avaliar a função renal, por ser afetada por fatores independentes da TFG, incluindo idade, raça, gênero, tamanho corporal, dieta e drogas [7]. Dessa forma, a recomendação é de que ela seja inserida em fórmulas, na tentativa de controlar essas interferências. Independente da equação empregada, para minimizar erros sistemáticos, as diretrizes atuais recomendam a utilização de métodos de medida da creatinina sérica calibrados (rastreadáveis) para o método de referência de alta ordem, a espectrometria de massa por diluição isotópica (ID-MS) [8].

A equação indicada pela *NKF* para estimar a TFG é a abreviada de 4 variáveis do estudo *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD 4v)*, utilizando a idade e a creatinina sérica, corrigindo para gênero e raça [2]. Essa equação tem-se mostrado acurada para estimar a TFG de indivíduos com DRC [9,10]. Por outro lado, alguns estudos demonstram que na faixa de normalidade, a equação tende a subestimar a TFG, já que foi criada com dados de indivíduos com DRC [11,12]. Assim sendo, novas equações têm sido desenvolvidas, entre elas a equação quadrática da Clínica Mayo, com resultados promissores [13,14].

O objetivo do presente estudo foi o de avaliar o desempenho das equações MDRD e Quadrática Clínica Mayo para estimar a TFG, empregando a creatinina calibrada, comparando-as com a TFG medida por ⁵¹Cr-EDTA em adultos saudáveis.

INDIVÍDUOS E MÉTODOS

O delineamento empregado foi de estudo transversal.

Indivíduos

Os critérios de inclusão foram de indivíduos saudáveis entre 18 a 80 anos, de ambos os gêneros, dispostos a participar do estudo após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Os critérios de exclusão foram os seguintes: presença de nefropatia, hepatopatia, cardiopatia ou pneumopatia de qualquer natureza, diabetes, hipertensão, hipercolesterolemia, obesidade (IMC >30 kg/m²), doação de sangue ou cirurgia nos últimos 3 meses, história de câncer nos últimos 5 anos e uso de medicamentos (exceto anticoncepcional oral e hormônio tireoidiano). Foram recrutados indivíduos da comunidade através de publicações na mídia, alunos e professores da graduação e pós-graduação. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Métodos

Os procedimentos foram realizados no Serviço de Medicina Nuclear do HCPA. Foi aplicado um questionário para obtenção de dados clínicos: hábito de fumar, histórico de doenças familiares, de doenças atuais e passadas. Foram realizadas medidas de peso em kg, altura em cm, sendo realizado o cálculo do IMC pela fórmula peso/altura², e medida da cintura em cm, conforme recomendações da Organização Mundial da Saúde.

A função renal foi avaliada com a medida da TFG através do método de injeção única do ⁵¹Cr-EDTA [15]. Esse procedimento foi realizado às 8h da manhã, após jejum de 12h. Após a coleta de sangue venoso para amostra basal e exames laboratoriais, uma injeção única de 150 µCi de uma solução de ⁵¹Cr-EDTA foi aplicada na veia antecubital do braço. Amostras de sangue foram coletadas no braço oposto, duas, três e quatro horas após. Foi medida a radioatividade em um contador de poço gama, sendo analisadas amostras em

duplicata de 2 ml de plasma. A média da atividade de cada dupla de amostras foi inserida em um gráfico registrando-se o tempo exato de cada coleta pós-injeção e uma curva mono-exponencial foi ajustada por regressão linear.

A TFG foi estimada com a equação re-expressa proposta no estudo MDRD: $TFG (ml/min/1,73m^2) = 175 \times (creatinina\ sérica)^{-1,154} \times (idade)^{-0,203} \times (0,742\ se\ mulher) \times (1,210\ se\ negro)$ [8]. O cálculo referente à equação da Clínica Mayo foi realizado como recomendado: $TFG (ml/min/1,73m^2) = \exp(1,911 + 5,249/creatinina - 2,114/creatinina - 0,00686 \times idade - 0,205 (se\ mulher))$. Se Creatinina < 0,8 mg/dl, usa-se 0,8 [13].

A dosagem de creatinina sérica foi determinada pelo método de Jaffé compensado calibrado (Roche Hitachi 917), padronizado contra espectrometria de massa por diluição isotópica (ID-MS), com leitura cinética para minimizar a interferência por bilirrubina e coeficiente de variação de 3,27% para níveis de creatinina de 1,32 mg/dl [16].

A glicose foi medida pelo método enzimático glicose oxidase UV; colesterol e triglicerídeos foram medidos por métodos enzimáticos. A excreção urinária de albumina por método imunoturbidimétrico e o exame qualitativo de urina conforme a rotina do laboratório de Patologia Clínica.

Foram empregadas as diretrizes recomendadas pelo STARD para estudos de acurácia diagnóstica [17].

O tamanho da amostra foi calculado com base na capacidade de detectar uma diferença de 12 ml/min/1,73m² entre o método de medida da TFG e as fórmulas de estimativa da TFG, o que corresponde a uma variação superior aos 11% do coeficiente de variação médio do ⁵¹Cr-EDTA. Considerando-se a média±DP da TFG ⁵¹Cr-EDTA encontrada em indivíduos saudáveis [18], seria necessária uma amostra de, no mínimo, 54 pacientes, com poder de 90% e nível de significância de 1%. Para as análises, foi utilizado o programa SPSS 14.0. Os resultados foram apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (variação). Para avaliar a concordância entre a medida da TFG com ⁵¹Cr-EDTA e a TFG estimada através das fórmulas do

estudo MDRD e Clínica Mayo, foi realizada análise de Bland & Altman, com cálculo do intervalo de confiança [19]. Acurácia foi calculada como a proporção de casos onde os valores de TFG estimada não desviam em mais de 15% dos valores medidos [15]. Regressão linear múltipla foi empregada para avaliar os possíveis determinantes da TFG. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

Foram incluídos 96 indivíduos, com idade de 42±15 anos (19-86 anos), sendo que 61 eram do sexo feminino (64%). Oitenta e três indivíduos (86%) eram brancos e treze eram negros (14%). A Tabela 1 apresenta as características clínicas e laboratoriais dos indivíduos.

Tabela 1. Características clínicas dos indivíduos de acordo com gênero.

| | Mulheres (n=61) | Homens (n=35) | P |
|--------------------------|--------------------|------------------|-------|
| Idade (anos) | 41±13 (19-70) | 42±17 (19-86) | 0,748 |
| Raça (B/N) | 53/8 | 30/5 | 0,872 |
| IMC (kg/m ²) | 26±5 | 26±4 | 0,824 |
| Colesterol total | 201±6 | 195±7 | 0,595 |
| HDL | 62±2 | 52±2 | 0,001 |
| Triglicerídeos | 106 | 117 | 0,390 |
| Fumo (%) | 8(13%) | 8 (24%) | 0,218 |

Dados expressos como média±DP, mediana e número(%).

IMC=índice de massa corporal. B=brancos, N=negros

Os valores de TFG medida com ⁵¹Cr-EDTA (TFG⁵¹_{Cr}) foram de 112±24 ml/min/1,73 m², de TFG estimada com a equação MDRD (TFG_{MDRD}) foram de 94±19 ml/min/1,73 m² e de TFG estimada com a equação quadrática da Clínica

Mayo (TFG_{QCM}) foram de 113 ± 15 ml/min/1,73 m² (Figura 1). Foi evidenciada distribuição normal dos valores de TFG nos 3 métodos.

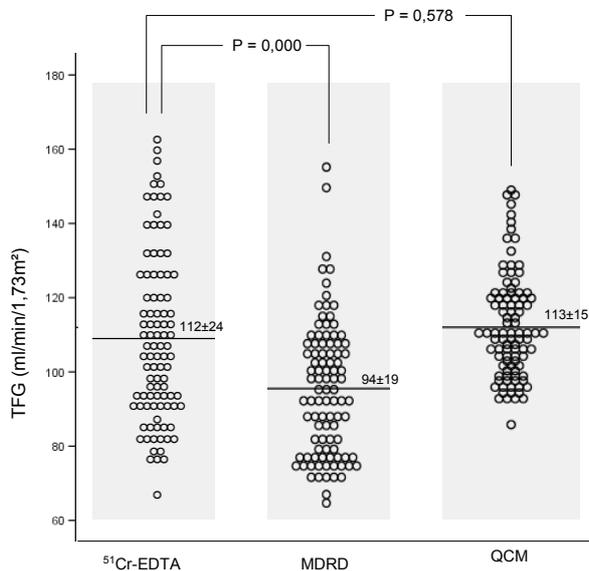


Figura 1: Valores da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) de acordo com os métodos empregados: $TFG_{^{51}Cr}$, TFG_{MDRD} , TFG_{QCM} (N = 96).

A correlação de Pearson entre a $TFG_{^{51}Cr}$ e a TFG_{MDRD} foi de 0,26, com $P=0,01$ e entre a $TFG_{^{51}Cr}$ e a TFG_{QCM} foi igualmente de 0,26, com $P=0,01$.

O viés (diferença entre valor medido e estimado) entre $TFG_{^{51}Cr}$ e a TFG_{MDRD} foi de 18 ± 26 ml/min/1,73 m² e entre $TFG_{^{51}Cr}$ e a TFG_{QCM} foi de $-1,4 \pm 25$ ml/min/1,73 m². A representação gráfica da concordância entre os valores medidos e os estimados e o cálculo dos limites de concordância (média das diferenças ± 2 DP) estão apresentados na Figura 2. O limite de concordância (entre parênteses o intervalo de confiança) entre $TFG_{^{51}Cr}$ e a TFG_{MDRD} foi: limite inferior de -34 (-43,0 a -24,9) e limite superior de 70 (60,9 a 79,0) ml/min/1,73 m². Entre $TFG_{^{51}Cr}$ e a TFG_{QCM} foi: limite inferior de -51,4 (-59,7 a -42,3) e limite superior de 48,6 (40,3 a 57,7) ml/min/1,73 m² (Figura 2). Ao analisar-se a concordância entre métodos, foi evidenciado que a $TFG_{^{51}Cr}$ era concordante apenas com a TFG_{QCM} ($P=0,578$) e não com a TFG_{MDRD} ($P<0,001$).

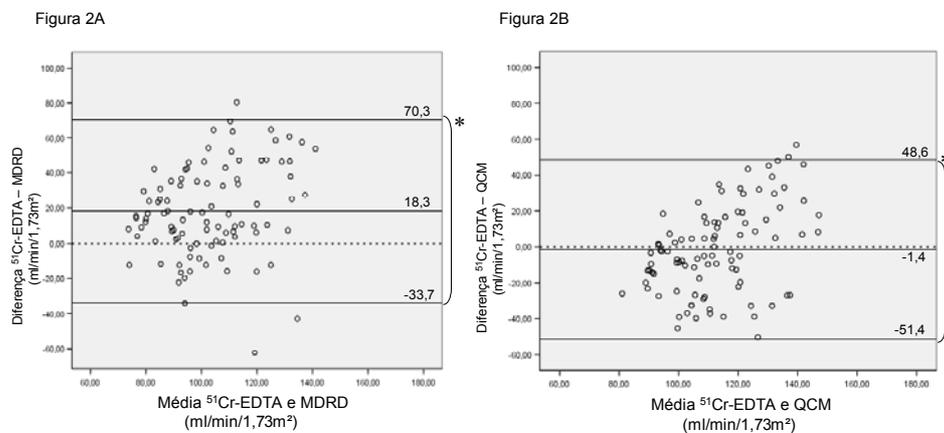


Figura 2: Medida de concordância da TFG⁵¹_{Cr} e TFG_{MDRD} (figura 2A) e TFG⁵¹_{Cr} com TFG_{QCM} (figura 2B).

* Limite de concordância (viés ± 2 DP)

A acurácia calculada evidenciou que a TFG_{MDRD} não desvia do valor medido (ou seja, apresenta <15% de diferença da TFG⁵¹_{Cr}) em apenas 40% dos casos. Assim, subestima os valores de TFG⁵¹_{Cr} em 50% das comparações e os superestima em 10% dos casos (Figura 3). A acurácia da TFG_{QCM} mostra que não há desvio do valor medido superior a 15% em apenas 50% dos casos. Os valores de TFG⁵¹_{Cr} são subestimados em 20% das comparações e superestimados em 30% das vezes (Figura 3).

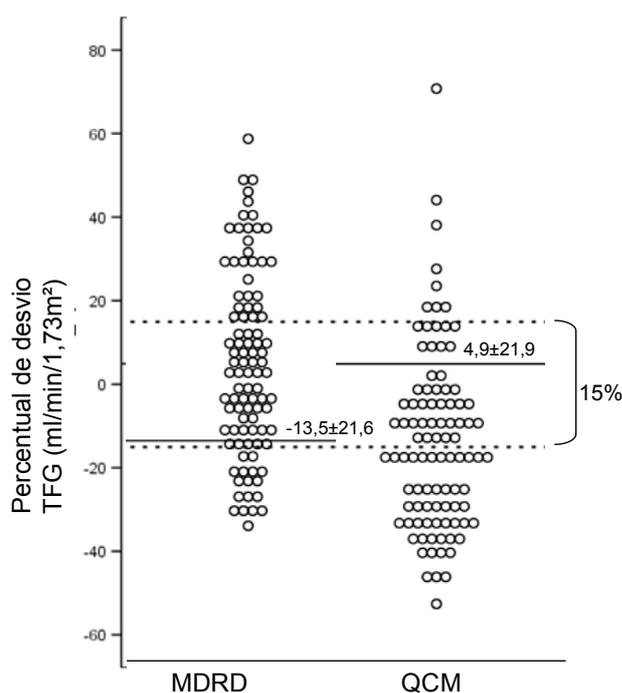


Figura 3: Acurácia (desvio do valor medido) para TFG_{MDRD} e TFG_{QCM} em relação à TFG_{Cr}^{51} .

Para analisar a influência do gênero no desempenho das fórmulas, subdividimos os indivíduos em grupos de homens e mulheres (Figura 4). A creatinina sérica foi significativamente mais baixa nas mulheres ($0,74 \pm 0,10$ vs. $0,92 \pm 0,11$ mg/dl, $P < 0,001$). A TFG foi semelhante entre os gêneros para as medidas de TFG_{Cr}^{51} e de TFG_{MDRD} . No entanto, os valores de TFG_{QCM} foram significativamente mais elevados nos homens ($P < 0,001$). Não houve concordância entre as fórmulas e TFG_{Cr}^{51} no sexo masculino ($P < 0,001$). No entanto, nas mulheres, houve concordância com o método padrão e a TFG_{QCM} ($P=0,197$). De forma confirmatória, visto através do desvio percentual, encontramos que metade dos homens tem valores de QCM que se afastam mais de 15% acima do valor de TFG medida, ao passo que nas mulheres, 1/5 apresentam essa superestimativa.

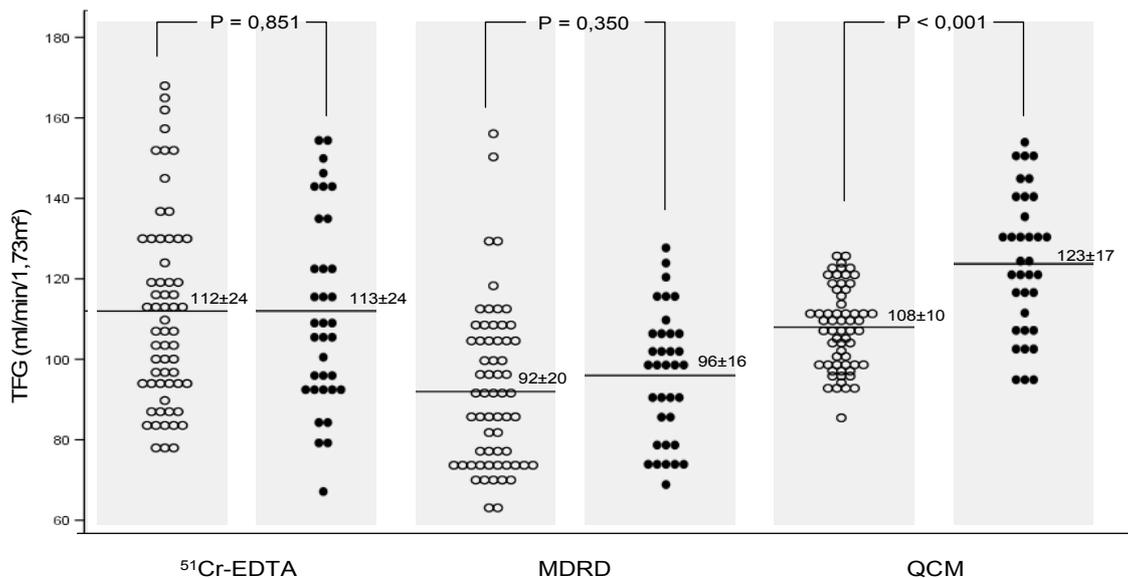


Figura 4: Valores de TFG (média \pm DP) de acordo com gênero (o = sexo feminino, N=61; • = sexo masculino, N=35) conforme os métodos empregados: TFG⁵¹_{Cr}, TFG_{MDRD} e TFG_{QCM} (N = 96).

Para analisar o impacto de que a fórmula QCM exige a inclusão de um valor mínimo de creatinina de 0,8 mg/dl, observamos que 38 indivíduos apresentam valores abaixo desse ponto de corte. Desses, 37 são mulheres e assim, 60% das mulheres apresentam valores abaixo desse valor, com média de $0,67 \pm 0,07$ mg/dl. Calculando-se a QCM com o valor real do indivíduo, a média de TFG de mulheres passa de 108 ± 10 ml/min/1,73m² para 97 ± 18 ml/min/1,73m² (P < 0,001).

Estratificando-se os indivíduos por faixa etária, encontramos que a TFG⁵¹_{Cr} na faixa dos 20-40 anos foi de 121 ± 24 ml/min/1,73m² e acima de 40 anos foi de 103 ± 20 ml/min/1,73m² (P < 0,001). Essa diferença também foi detectada pela equação MDRD (101 ± 19 vs. 87 ± 16 ml/min/1,73m², P < 0,001) e pela equação QCM (123 ± 13 vs. 104 ± 10 ml/min/1,73m², P < 0,001). Em ambas as faixas não houve concordância entre TFG⁵¹_{Cr} e TFG_{MDRD}, com viés de 21 (-41 a 82) ml/min/1,73m² na faixa de 20-40 anos e de 15,7 (-26,3 a 57,7) ml/min/1,73m² para os indivíduos acima de 40 anos. Por outro lado, houve concordância entre TFG⁵¹_{Cr} e TFG_{QCM} nas duas faixas, com viés de -1,6 (-58,2 a

55,2) ml/min/1,73m² na faixa de 20-40 anos e de -1,3 (-41,3 a 38,7) ml/min/1,73m² para os indivíduos acima de 40 anos. Avaliando os indivíduos acima de 60 anos, os resultados foram semelhantes. O viés entre TFG⁵¹_{Cr} e TFG_{MDRD} foi de 19 ml/min/1,73m², e entre TFG⁵¹_{Cr} e TFG_{QCM} foi de 1,2 ml/min/1,73m². Em qualquer faixa etária, foi sempre evidenciada a concordância entre TFG⁵¹_{Cr} e TFG_{QCM} e a inexistência de concordância entre TFG⁵¹_{Cr} e TFG_{MDRD}.

Para avaliar a interferência da etnia sobre a função renal, comparamos a TFG⁵¹_{Cr} entre os indivíduos brancos (n=83) e negros (n=13) e encontramos valores mais elevados nos negros (108±22 vs 138±19, ml/min/1,73m² P <0,05). No entanto, como esses indivíduos eram mais novos (34±8 anos vs. 43±15 anos, P= 0,008), não foi possível valorizar o achado. Os valores de creatinina não eram diferentes entre os grupos, sendo de 0,81±0,14 mg/dl em brancos e 0,80±0,13 mg/dl em negros.

A regressão linear simples tomando como variável dependente a filtração medida foi $TFG^{51}_{Cr} = 80,9 + 0,33TFG_{MDRD}$ e $TFG^{51}_{Cr} = 65,0 + 0,41TFG_{QCM}$.

A regressão linear múltipla tendo como variável dependente a TFG⁵¹_{Cr} e como variáveis independentes a idade, IMC, gênero e creatinina evidenciou r² de 0,28, sendo que a idade e IMC foram significativamente associadas à TFG (P<0,001) enquanto gênero (P=0,67) e creatinina (P=0,94) não foram significativos no modelo.

Discussão

Nossos resultados evidenciaram que em apenas 40% dos casos a equação MDRD corresponde aos valores medidos (menos de 15% de desvio do valor medido). Da mesma forma, a equação QCM fica nesses limites de acurácia em apenas 50% das vezes. A TFG_{MDRD} subestimou a TFG⁵¹_{Cr} em 50% dos casos. Esse achado está de acordo com o que vem sendo demonstrado também por outros autores [20]. Um estudo francês envolvendo

2095 indivíduos evidenciou que a maior falta de precisão da equação era constatada quando os valores de TFG eram superiores a 90 ml/min/1,73m² [12]. Esse fenômeno tem origem no fato de que a equação MDRD foi criada a partir de dados de 1628 indivíduos com DRC [21]. Ao aplicar-se essa fórmula para a população em geral, observou-se a tendência para subestimativa dos valores de TFG em até 30% nos indivíduos saudáveis [13]. As diretrizes americanas reconhecem essa restrição e indicam que resultados acima de 60 ml/min/1,73m² obtidos com a equação devam ser anunciados como tal, e não como valor exato e os valores abaixo de 60 podem ser comunicados com o valor encontrado. Os resultados de Rule et al [14] comprovam que as equações derivadas de pacientes com DRC adotam preceitos que não são válidos para aplicação para a população em geral, identificando como doentes renais uma fração da população que em realidade é saudável. Um fator decisivo é o grau de contribuição dos cromógenos não-creatinina na reação de Jaffé, que em vigência de função renal normal é de cerca de 14% (5-22%) e na presença de creatinina elevada é de apenas 5% (0-15%), sendo, portanto, seu efeito relativo maior com função renal normal [22]. Nesse sentido, os autores da Clínica Mayo desenvolvem uma nova equação quadrática (TFG_{QCM}), envolvendo 320 pacientes com DRC e 580 indivíduos saudáveis que parece apresentar desempenho superior, especialmente no diabetes melito, reduzindo as taxas de subestimativa [23, 24]. No entanto, no nosso estudo, a TFG_{QCM}, embora tenha subestimado a TFG⁵¹_{Cr} em uma proporção menor (18% dos casos), superestimou os valores de TFG em cerca de 30% das vezes.

A TFG_{QCM} superestimou a TFG medida de forma mais marcante no sexo masculino, onde houve desvio acima de 15% dos valores de TFG medida em metade dos casos. Como já amplamente definido, a creatinina sérica foi mais elevada em homens também no nosso estudo. Assim, a QCM, na tentativa de corrigir para esse fator, que é na verdade dependente de massa muscular e não de função renal, acrescenta ajuste de gênero na equação, reduzindo os valores de mulheres. No entanto, a fórmula talvez devesse ser igual para os 2 gêneros, com o formato adotado atualmente para o sexo feminino. A TFG_{MDRD}, por sua vez, não sofreu influência dos gêneros ou da faixa etária no seu desempenho em nosso estudo. Estudo recente descreve um viés maior da

fórmula MDRD em mulheres [25], no entanto outros estudos não confirmam esse achado [26].

O estudo apresenta a limitação de possuir um número pequeno de indivíduos negros, que ainda eram mais jovens em relação aos brancos. Portanto, optamos por não especular sobre a etnia.

Outro fator da equação QCM a ser questionado é o limite dado como mínimo de creatinina de 0,8 mg/dl para ser inserido na fórmula, já que 40% dos indivíduos em nosso estudo têm valores inferiores a esse, praticamente todos pertencentes a mulheres. Quando valores reais de creatinina sérica são inseridos no cálculo, ocorre uma redução na TFG de mulheres de 11 ml/min, tornando questionável a fixação dos valores de creatinina em 0,8 mg/dl como exige a fórmula quadrática [13].

Estudos recentes têm enfatizado a importância de utilizar métodos calibrados para medir a creatinina sérica para estimar a TFG [27, 28, 29], uma vez que a creatinina pode estabelecer um erro de até 20% no valor da TFG estimada devido à variabilidade do método empregado, principalmente em indivíduos com valores de creatinina próximos da faixa de normalidade [2]. Um estudo recente, ao analisar os resultados de 5504 indivíduos avaliados pela equação MDRD com método de creatinina sérica calibrada, observou que a MDRD re-expressa (fator inicial de “175” no lugar do valor “186”) apresentou um desempenho superior à equação original [29]. Nosso estudo teve o cuidado de utilizar método de creatinina sérica rastreável para padrões de referência com ID-MS.

A regressão linear múltipla realizada com o intuito de avaliar os determinantes da TFG encontrou que a idade e o IMC são responsáveis por cerca de 30% da variação da TFG e que gênero e creatinina não são significativos. De fato, a TFG sofre redução com a idade, achado claramente confirmado com nossos resultados [18]. A sugestão, portanto, é de que a idade e IMC devam ser incluídos nos possíveis modelos de extrapolação da TFG, ao passo que o gênero só deve ser usado para corrigir a possível distorção dada pela massa muscular dos homens nos níveis de creatinina sérica.

Apesar da vantagem do baixo custo da dosagem de creatinina, as limitações descritas indicam a necessidade de se desenvolver novas equações e/ou marcadores substitutos para garantir acurácia e precisão na estimativa da TFG. A cistatina C é uma substância endógena, proposta como um marcador substituto para estimar a TFG. Está presente em todas as células nucleadas, sendo livremente filtrada pelos glomérulos e completamente reabsorvida e catabolizada pelas células tubulares [30]. As vantagens em relação à creatinina são de que não sofre interferência da massa muscular ou secreção tubular nem interferência analítica [31]. Stevens et al [32] relatam que em 3418 indivíduos com DRC, ao utilizar uma equação combinando os marcadores creatinina sérica e cistatina C para estimar a TFG juntamente com idade, raça e sexo, obteve-se uma estimativa mais acurada da TFG em relação às fórmulas que empregam os marcadores individualmente.

Em conclusão, as fórmulas atualmente disponíveis para promover estimativa da TFG, como a MDRD e QCM não tem acurácia suficiente para rastrear DRC na população em geral e novos algoritmos devem ser desenvolvidos levando em conta as diferentes faixas de função renal, o emprego de novos marcadores e correção dos ajustes atuais sugeridos, incluindo a influência do gênero e idade.

Agradecimentos

O estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e ao Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (PRONEX). Agradecemos à Vânia Hirakata pelo auxílio na análise estatística.

Referências Bibliográficas

- [1] Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS: Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;23:354.
- [2] Levey AS, Coresh J, Balk E et al: National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-47.
- [3] K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:S1-S266 (suppl)
- [4] Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al: Definition and classification as chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67:2089-100.
- [5] Rosner MH, Bolton WK. Renal function testing. *Am J Kidney Dis* 2006;47(1):174-83.
- [6] Rule AD. Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16(3):242-9.
- [7] Shemesh O, Golbety H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28:830-8.
- [8] Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Using standardized serum creatinine in the Modification of Diet in Renal Disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247-54.
- [9] 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(10):2749-57.
- [10] Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2007; 50(2):169-80.

[11] Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005, 16(2):459-66.

[12] Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and cockcroft-gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2005,16(3):763-73.

[13] Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2004;141(12):929-37.

[14] Rule AD, Rodeheffer RJ, Larson TS et al. Limitations of estimating glomerular filtration rate from serum creatinine in the general population. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(11):1427-34.

[15] Brochner-Mortensen J. Routine methods and their reliability for assessment of glomerular filtration rate in adults. *Danish Medical Bulletin.* 1978;25(5):181-201.

[16] Junge W, Wilke B, Halabi A, Klein G. Determination of reference intervals for serum creatinine, creatinine and creatinine clearance with an enzymatic and a modified Jaffé method. *Clin Chim Acta.* 2004;344 :137-48.

[17] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem.* 2003;49(1):7-18.

[18] Gross JL, Friedman R, Azevedo MJ, Silveiro SP, Pecis M. Effect of age and sex on glomerular filtration rate measured by ⁵¹Cr-EDTA. *Braz J Med Biol Res.* 1992;25(2):129-34.

[19] Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Statistical Methods in Medical Research.* 1999;8:135-60.

- [20] Prigent A: Monitoring renal function and limitations of renal function tests. *Sem Nucl Med.* 2008;38(1):32-46.
- [21] Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):137-47.
- [22] Doolan PD, Alpen EL, Theil GB: A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med.* 1962;32:65-79.
- [23] Fontseré N, Bonal J, Salinas I, Arellano MR, Rios J, Torres F, Sanmartí A, Romero R: Is the new Mayo Clinic Quadratic (MCQ) equation useful for the estimation of glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients? *Diabetes Care.* 2008;31(12):2265-7.
- [24] Chudleigh RA, Dunseath G, Evans W, Harvey JN, Evans P, Ollerton R et al. How reliable is estimation of glomerular filtration rate at diagnosis of type 2 diabetes?. *Diabetes Care.* 2007;30(2):300-5.
- [25] Bird, Peters C, Michell AR, Peters AM: Reliability of the MDRD method for estimating glomerular filtration rate in relation to gender, body mass index and extracellular fluid volume. *Eur J Clin Invest.* 2008; 38 (7): 486–93.
- [26] Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1791–8.
- [27] Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease study for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem.* 2007;53(4):1-7.
- [28] Myers, GL. Standardization of serum creatinine measurement: theory and practice. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(1):57-63.
- [29] Coresh J, Auguste P. Reability of GFR formulas based on serum creatinine, with special reference to the MDRD Study equation. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(S241):30-8.
- [30] Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15(6):610-6.

[31] Prates AB, Amaral FB, Vacaro MZ, Gross JL, Camargo JL, Silveiro SP. Avaliação da filtração glomerular através da medida da cistatina C sérica. J Bras Nefrol. 2007;29(1):48-55.

[32] Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3418 individuals with CKD. Am J Kidney Dis. 2008; 51(3):395-406.