

MARCADORES DA FUNÇÃO RENAL ATRAVÉS DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nucyla Beatriz Gomes dos REIS ¹

RESUMO

Atualmente a doença renal é um grande problema de saúde pública, que atinge milhares de pessoas no Brasil e no mundo, os rins são os componentes fisiologicamente dinâmicos do sistema realizando muitas funções, incluindo a formação da urina, portanto é de fundamental importância o diagnóstico precoce da doença. A taxa de filtração glomerular é o principal indicador de função renal em indivíduos saudáveis e doentes. Neste estudo, os principais marcadores de lesão renal comentados são: Proteinúria, Microalbuminúria, Ureia, Creatinina, Cistatina C e como marcador endógeno a inulina será citada. Marcadores precoces de lesão renal são importantes, porque a taxa de filtração glomerular se reduz antes do aparecimento dos sintomas ou sinais de doença renal, sendo assim importantes no diagnóstico da lesão renal.

Palavras-chave: Diagnóstico. Função renal. Marcadores. Rins.

MARKERS OF RENAL FUNCTION THROUGH GLOMERULAR FILTRATION: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

ABSTRACT

Currently, renal disease is a major public health problem that affects thousands of people in Brazil and worldwide, the kidneys are physiologically dynamic components of the system performing many functions, including the formation of urine, so it is paramount to early diagnosis the disease. The glomerular filtration rate is the main indicator of renal function in healthy subjects and patients. In this article the main markers of renal injury are assessed: creatinine, urea, proteinuria, cystatin, microalbuminuria. Early markers of renal damage are important because the glomerular filtration rate is reduced before the onset of symptoms or signs of renal disease are therefore important in the diagnosis of renal injury.

Keywords: Diagnosis. Renal function. Markers. Kidney.

¹ Farmacêutica Generalista graduada pela Universidade Presidente Antônio Carlos. Pós-graduada em Análises Clínicas pela Universidade Federal de Juiz de Fora. Minas Gerais. E-mail: beatrizfarmafab@gmail.com.



INTRODUÇÃO

Os rins são os componentes fisiologicamente dinâmicos do sistema realizando muitas funções, incluindo a formação da urina. As funções primárias do rim são: eliminar resíduos metabólicos (ureia, creatinina, ácido úrico, ácidos orgânicos, bilirrubina conjugada, drogas e toxinas), reter nutrientes (proteínas, aminoácidos, glicose, sódio, cálcio, cloretos, bicarbonato e água), regular o equilíbrio eletrolítico no líquido intersticial controlando, simultaneamente, o movimento e a perda de água ao nível celular em colaboração com a pele e os pulmões e sintetizar eritropoietina, renina, prostaglandinas e 1,25-diidroxicolecalciferol (forma ativa da vitamina D) (MOTTA, 2009).

Atualmente a doença renal crônica (DRC) é considerada um problema mundial de saúde pública. A DRC vem sendo relatada como importante fator de risco cardiovascular e, embora os casos leves e moderados sejam referidos como de elevada prevalência, geralmente são assintomáticos, não diagnosticados e não tratados. No curso da DRC, além da falência funcional renal observada no estágio mais avançado da doença, é comum o aparecimento de complicações próprias da perda funcional. A dosagem de creatinina sérica e ureia são técnicas simples e de baixo custo, são testes de rastreamento importante e amplamente empregados para avaliar a função renal (NUNES, 2007).

Segundo Sodré et al (2007), a avalia o da fun o renal   um dos mais antigos desafios da medicina laboratorial. Muitos avanços foram feitos nesse campo desde a primeira dosagem de creatinina feita por Jaffe, em 1886. Porém, ainda há espaço para o desenvolvimento de marcadores laboratoriais da fun o renal.   mais fácil compreender a avidez por esses marcadores quando se analisa o impacto da doença renal.

A fun o renal   avaliada pela filtra o glomerular (FG) e a sua diminui o   observada na DRC, associada a perda das fun es regulatórias, excret rias e endócrinas do rim. Quando a FG atinge valores muito baixos, inferiores a 15 mL/min/1,73m², estabelece-se o que denominamos falência funcional renal (FFR) (KIRSZTAJN, 2009).

Um marcador ideal da função glomerular, de acordo com Ramos (2010), para ser usado na prática clínica deve ter algumas qualidades, como ser endógeno e atóxico, ter produção constante, ser livremente filtrado nos glomérulos, e excretado pela urina sem alterações, ou seja, não ser secretado, metabolizado, ou reabsorvido pelas células tubulares renais, não ter influência de outros componentes (ex. drogas), ser hidrossolúvel e sem ligação a proteínas.

Além disso, deve ser rápido, fácil, de baixo custo, presente em amostras obtidas prontamente – sangue, urina – e poder ser padronizada por métodos de fácil aplicabilidade na prática clínica.

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo geral

- Realizar um estudo na forma de uma revisão da literatura sobre os marcadores da função renal.

1.2 Objetivos específicos

- Descrever sobre a função renal e seus marcadores;
- Apresentar as hipóteses descritas na literatura sobre os marcadores da função renal.
- Relacionar os principais dados da função renal clássica com os estudos recentes sobre o assunto.

2 METODOLOGIA

Para desenvolvimento do presente estudo realizamos em mesmo lugar (i) uma revisão dos conceitos básicos voltados para o estudo renal, baseados, sobretudo nos autores clássicos: Walter Motta, Guyton e Hall e diretrizes da SBN. Assim foi possível: formatar um texto introdutório que nos permitiu um entendimento mais detalhado dos rins, das suas funções e os principais marcadores da função renal. (ii) A seguir fizemos um levantamento dos principais estudos no período de 2002 a 2011 relacionados ao tema do presente estudo.

Este levantamento foi realizado nos bancos de dados LILACS e SCIELO da BVS com as seguintes palavras chaves: -1) Marcadores da função renal, 2) Homeostase, 3) Rins, 4) Função Renal, 5) Mecanismos de ação dos marcadores renais. (iii) Finalmente através dos artigos selecionados construiu-se uma tabela de referência para análises do tema proposto.

3 ESTUDO DA ARTE

3.1 Avaliação da função renal

A avaliação precisa do nível de função renal é o caminho para o diagnóstico e a monitorização das doenças renais.

Os rins desempenham diversas funções importantes, entre elas, podemos citar o controle do volume e a composição dos líquidos corporais, filtração do plasma e remoção de substâncias do filtrado, depuração do filtrado de substâncias indesejáveis excretando-as na urina ao mesmo tempo fazendo com que substâncias necessárias sejam devolvidas ao sangue. O sistema urinário consiste de rins, ureteres, bexiga e uretra. Os rins são os componentes fisiologicamente dinâmicos do sistema realizando muitas funções, incluindo a formação da urina

Os rins constituem o principal mecanismo para eliminar resíduos metabólicos das quais o corpo já não necessita. Entre estes resíduos incluem-se a ureia, a creatinina, o ácido úrico, os metabólitos de diversos hormônios como acontece com eletrólitos, estas escórias tem que ser eliminadas do corpo tão rapidamente quanto são produzidas. Os rins também eliminam a maioria das toxinas e outras substâncias que são produzidas pelo corpo ou são ingeridas.

Na Figura 1, é possível observar a fisiologia renal de um rim em corte longitudinal. O rim é formado por um córtex externo e pela medula interna, o que reflete a posição e a disposição dos túbulos renais (néfrons). Cada túbulo consiste do glomérulo, do túbulo contorcido proximal, da alça de Henle e do túbulo contorcido distal. Os túbulos contorcidos distais se unem, para formar ductos coletores, que drenam para a pelve renal e para o ureter. Todos os glomérulos ficam no córtex; os néfrons corticais tem alças de Henle curtas, que apenas mergulham na medula, enquanto os néfrons justamedulares tem longas alças de Henle, que mergulham profundamente, na medula. A artéria, a veia renal, os linfáticos renais e ureter entram e saem do rim por sua superfície côncava – o hilo.

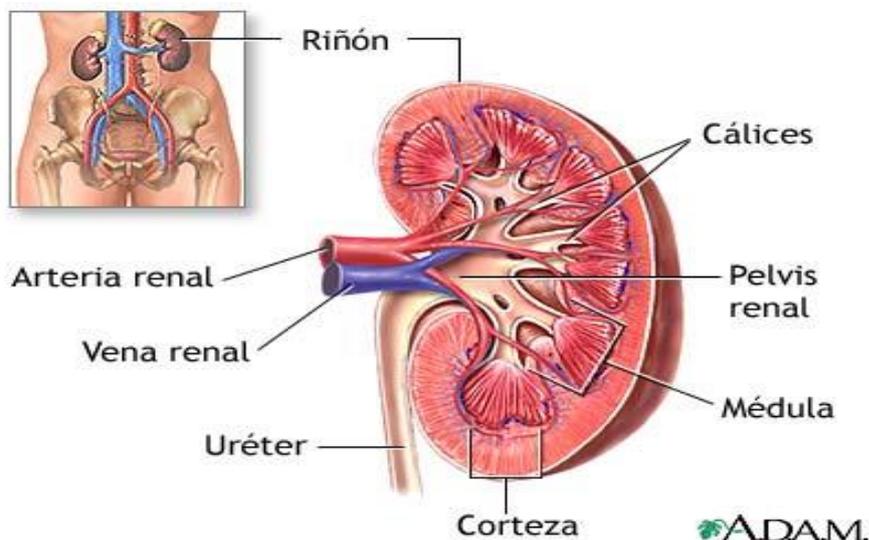


Figura 1 – Anatomia Renal

No ser humano, cada rim é constituído por cerca de milhões de néfrons, sendo cada um destes capazes de formar urina. Cada néfron tem dois componentes principais: 1- Glomérulo, através dos quais grandes quantidades de líquidos são filtradas do sangue. 2- Um longo Túbulo, no qual o líquido filtrado, ao longo de seu trajeto em direção a pelve renal, é convertido em urina (MOTTA, 2009).

Portanto, o estudo da função renal visa avaliar os seguintes aspectos:

3.1.1 Filtração Glomerular

Definida como a capacidade dos rins em manter a composição dos líquidos corpóreos. A filtração glomerular é o primeiro passo para formação da urina. As substâncias que tem que ser depuradas no sangue, especialmente os produtos metabólicos finais, como ureia, creatinina, ácido úrico e uratos, são pouco reabsorvidas e, portanto, são excretadas na urina em grandes quantidades.

Substâncias estranhas e produtos químicos também são pouco reabsorvidos, mas, além disso, são secretadas passando do sangue para os túbulos, de modo que gera excreção elevada. Por outro lado, eletrólitos, como íons sódio, cloreto e bicarbonato, são intensamente reabsorvidos, de modo que somente pequenas quantidades aparecem na urina.

A medida do ritmo de filtração glomerular é a prova laboratorial mais utilizada na avaliação da função renal. A FG é determinada pelo equilíbrio entre as pressões hidrostáticas e osmótica coloidal que atuam sobre a membrana capilar e também pelo coeficiente de filtração capilar que é o produto da permeabilidade pela área da superfície de filtração dos capilares. No ser humano adulto normal, a FG é, em média, de 125mL/min (ou seja, 180L/dia). A fração do fluxo plasmático renal que é filtrada é, em média, 0,2, isto significa que cerca de 20% do plasma que flui pelos rins são filtrados nos capilares glomerulares. Algumas proteínas de menor peso molecular, especialmente a albumina, são filtradas e aparecem na urina em pequena quantidade, configurando o que é conhecido como proteinúria ou albuminúria. A taxa de filtração glomerular é amplamente aceita como a melhor avaliação da função renal em indivíduos saudáveis ou doentes, sendo geralmente feita através de um marcador glomerular. O marcador ideal para avaliar a TFG deve ser totalmente filtrado pelos rins, totalmente permeável a barreira glomerular e não deve ser sintetizado ou degradado no organismo nem secretado ou reabsorvido pelos túbulos renais.

A taxa de filtração glomerular (TFG), definida como *clearance* de uma substância presente no plasma, metabolizada exclusivamente pelos rins e filtrada livremente pelos glomérulos, é o principal indicador de função renal. Sabe-se também que a TFG se reduz antes do aparecimento dos sintomas de insuficiência renal. A substância ideal a ser utilizada para sua determinação deve apresentar as seguintes características: ritmo de produção estável, manutenção constante do seu nível circulante que não deve ser influenciado por outras doenças, livre filtração pelos glomérulos e ausência de interferência tubular, como secreção ou reabsorção (KIRSZTAJN, 2009).

3.1.2 Fluxo Sanguíneo Renal

De acordo com Motta (2009), o fluxo sanguíneo renal é o que mantém a homeostase adequada desde que, exista fluxo sanguíneo suficiente. A regulação dos líquidos e eletrólitos e a eliminação dos resíduos metabólicos são essenciais à homeostase corpórea. Num homem normal de 70kg, o fluxo sanguíneo através de ambos os rins é de aproximadamente 1.200mL/min, ou seja, cerca de 21% do débito cardíaco.

O fluxo sanguíneo supre os rins com substâncias nutrientes e dele remove resíduos, entretanto, o fluxo elevado de sangue que se dirige aos rins excede em muitas essas necessidades. A finalidade desse fluxo excessivo é promover plasma suficiente para a alta intensidade da filtração glomerular que é necessária para a regulação exata do volume dos líquidos e da concentração de solutos no corpo. Os mecanismos que regulam o fluxo sanguíneo renal estão relacionados ao controle da FG e das funções excretoras dos rins.

3.1.3 Função Tubular

A reabsorção e secreção são feitas pelos túbulos renais que flui sequencialmente pelas partes sucessivas do túbulo – o túbulo proximal, a alça de Henle, o túbulo distal, o túbulo coletor e o ducto coletor. Ao longe deste trajeto, algumas substâncias são seletivamente reabsorvidas dos túbulos de volta ao sangue, enquanto outras são excretadas a partir do sangue para dentro da luz tubular. Finalmente, a urina que é formada e todas as substâncias na urina representam a soma de três processos básicos renais – A filtração glomerular, a reabsorção tubular e a secreção tubular. Algumas substâncias, como a glicose e os aminoácidos, são quase completamente reabsorvidas dos túbulos, de modo que a taxa de excreção urinária é essencialmente igual a zero. Muitos dos íons no plasma, como sódio, cloreto e bicarbonato também são altamente reabsorvidos, mas suas taxas de reabsorção e de excreção urinária são variáveis, dependendo das necessidades do corpo. Certos produtos de excreção, como a ureia e a creatinina, por outro lado, são mal reabsorvidos dos túbulos e excretados em quantidades relativamente grandes. Portanto, controlando a taxa na qual reabsorvem diferentes substâncias, os rins regulam a excreção de solutos independentemente um do outro, uma capacidade que é essencial para o controle preciso da composição dos líquidos corporais. A ureia também é passivelmente reabsorvida a partir do túbulo, mas em extensão muito menor que os íons cloretos. A medida que a água é reabsorvida dos túbulos, a concentração da ureia na luz tubular aumenta. Isto cria um gradiente de concentração favorável a reabsorção da ureia. No entanto, a ureia, não permeia o túbulo tanto quanto a água. Portanto, cerca de metade da ureia que é filtrada pelos capilares glomerulares é passivamente reabsorvida dos túbulos.

O restante da ureia vai para a urina, permitindo que os rins excretam grandes quantidades deste produto de excreção do metabolismo. Outro produto de excreção do metabolismo, a creatinina, é uma molécula ainda maior que a da ureia e é essencialmente impermeante à membrana tubular, portanto, quase nenhuma creatinina filtrada pelo glomérulo é excretada na urina.

3.1.4 Doença Renal Crônica

A DRC é um problema crescente de saúde pública, com aumento das taxas de incidência e prevalência, desfecho desfavorável e altos custos para o sistema de saúde. Em geral, a DRC é uma doença progressiva, levando a falência renal e requerendo terapia de reposição renal. Entretanto, a progressão da doença renal pode ser prevenida ou retardada pelo início precoce do tratamento, objetivando atenuar a frequência e a severidade dos desfechos adversos da DRC, como falência renal, doença cardiovascular e morte prematura. Portanto, é necessário identificar pacientes com DRC em seu estágio precoce, em particular aqueles com maior chance de progressão para DRC (SPANUS 2010). Para identificar esses pacientes, a medida da taxa de filtração glomerular (TFG) é largamente aceita como a melhor medida da função renal global. Alternativamente, marcadores séricos como a creatinina sérica ou os novos marcadores de baixo peso molecular como a cistatina C são usados para acessar a função renal (SPANUS 2010).

Recentemente, a Sociedade Brasileira de Nefrologia referendou a definição de DRC proposta pela *National Kidney Foundation Americana* (NKF), em seu documento *KidneyDiseaseOutcomesQualityInitiative* (K/DOQI), que se baseia nos seguintes critérios:

- Lesão presente por um período igual ou superior a três meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da FG, evidenciada por anormalidades histopatológicas ou de marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, ou ainda de exames de imagem;
- $FG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ por um período igual ou superior a três meses com ou sem lesão renal. Assim, a DRC é definida pela lesão do parênquima renal (com função renal normal) e/ou pela diminuição funcional renal presentes por um período igual ou superior a três meses (BASTOS, 2010).

Na Tabela 1 desenvolvida por Nunes (2007), podemos observar os estágios da DRC e sua correlação com a TFG.

Tabela 1 – Estágios da doença renal crônica

Tabela 1. Estágios da doença renal crônica		
Estágio	Descrição	TFG (ml/min/1,73 m²)
1	Dano renal com TFG normal ou aumentada	≥ 90
2	Dano renal com TFG levemente diminuída	60-89
3	TFG moderadamente diminuída	30-59
4	TFG gravemente diminuída	15-29
5	IRC terminal	< 15 (ou diálise)

Doença renal crônica é definida tanto como dano renal ou TFG < 60 ml/min/1,73 m² por mais de 3 meses. Dano renal é definido como anormalidades patológicas ou marcadores de dano, incluindo anormalidades em exames de sangue ou urina ou exames de imagem.

Fonte: NUNES, 2007

3.2 Marcadores da função renal

No presente estudo vamos citar os cinco principais marcadores que tem como função identificar, avaliar e diagnosticar uma lesão renal. São eles:

3.2.1 Proteinúria

É um marcador de doença renal e constitui um fator de risco independente para a sua progressão. Aumentos ou decréscimos no valor de Proteinúria (ou albuminúria) são importantes marcadores do prognóstico renal do paciente. Dessa forma, em pacientes com doença renal a pesquisa de Proteinúria constitui um elemento importante no diagnóstico e no acompanhamento (ALVES, 2004).

Didaticamente, a Proteinúria pode ser dividida em padrões: o padrão glomerular é caracterizado pela perda da albumina sérica na urina junto com proteínas de tamanho semelhante, como antitrombina, transferrina, pré-albumina, a1-glicoproteína ácida e a1-antitripsina.

Nesse padrão, pode ser detectada a gravidade do dano glomerular quando da presença de proteínas maiores, como a α_2 -macroglobulina e a lipoproteína b (SODRÉ, 2007).

Em geral, o padrão eletroforético das proteínas urinárias na lesão glomerular é bastante semelhante ao encontrado no plasma. Por isso, é recomendada a realização simultânea de eletroforese de proteínas séricas e urinárias. O padrão tubular é caracterizado pela perda proteica, em geral inferior a 1 g/dia. As proteínas presentes na urina são as de baixo peso molecular, que são livremente filtradas pelos glomérulos e não são reabsorvidas nos túbulos devido ao distúrbio de base (SODRÉ, 2007).

Ainda segundo Sodré (2007), a vantagem desse marcador   sua especificidade renal. Marcadores tradicionais que são usados atualmente, como proteinúria, albuminúria e clearance de creatinina, estão baseados na produ o endógena   distância. Ademais, nos testes tradicionais, a idade, o sexo, a massa muscular e patologias não-renais podem interferir no resultado.

A avalia o de proteinúria em volume de 24 horas   considerada o padrão ouro para a quantifica o de proteinúria e de albuminúria. O uso da razão proteinúria/creatinin ria (ou albuminúria/ creatinin ria em mg/g), em amostra isolada,   tido como um método de mensura o menos sujeito a erros de coleta. Correlaciona-se de forma importante com a medida em 24 horas, principalmente quando   utilizada a primeira amostra da manhã. Tem sido considerado o método recomendado para a investiga o diagnóstica e para o acompanhamento dos pacientes com doença renal. Albumin rias superiores a 500-1000mg/g podem ser acompanhadas por quantifica o de proteinúria (ALVES, 2004).

3.2.2 Microalbuminúria

A utiliza o clínica da Microalbuminúria como marcador inicial de lesão renal começou na década de 80, após o desenvolvimento de metodologias com melhor sensibilidade analítica para a dosagem de albumina. Em pacientes diabéticos do tipo I, esse marcador quando encontrado em dosagens subsequentes indica a presença de nefropatia diabética em estágio pré-clínico (SODRÉ, 2007). Alternativamente, a Microalbuminúria também tem sido considerada um marcador de lesão vascular/endotelial sist mica.

Essa alteração vascular “geneticamente determinada” seria responsável por maior extravasamento de albumina, iniciando e/ou perpetuando o processo de lesão vascular global. No rim, o capilar glomerular alterado permitiria maior passagem de albumina para o filtrado glomerular e sua conseqüente excreção urinária (ALMEIDA, 2001). Na prática clínica, por se tratar de um exame fácil de ser realizado (amostra isolada de urina) a um custo relativamente baixo, devemos solicitá-lo anualmente (dentro da rotina habitual) como parte da avaliação e do acompanhamento de risco no paciente com hipertensão ou diabetes e medem principalmente a TFG ou lesão glomerular (ALMEIDA, 2001).

Para rastreamento de doença renal, a presença de proteinúria ou de albuminúria pode ser testada em amostra isolada de urina, o que facilita muito esse tipo de procedimento. Entretanto, como a diluição da urina pode variar muito de uma amostra para outra, é recomendável (dependendo da aplicação que se dará ao teste) que alguma correção para tais variações seja introduzida. Mais frequentemente tem sido recomendada a dosagem da creatinina na mesma amostra, e o resultado, nesse caso, é expresso pela relação proteína/creatinina ou albumina/creatinina (KIRSZTAJN, 2009).

A presença de microalbuminúria é fator de risco para o desenvolvimento de doença renal progressiva em pacientes diabéticos e em pacientes hipertensos. Albuminúria tem maior prevalência que proteinúria. Na grande maioria dos pacientes adultos com proteinúria a presença de albumina é identificada, porém em mais da metade dos indivíduos com microalbuminúria não se evidencia a presença de proteinúria (ALVES, 2004).

3.2.3 Ureia

A ureia foi um dos primeiros indicadores da era moderna da avaliação da medida de função renal para determinar a TFG, tendo sido isolada em 1773, mas somente introduzida no diagnóstico em 1903 e é filtrada livremente no glomérulo, pelo seu pequeno peso molecular. No entanto, apresenta poucos dos atributos de um marcador ideal (PLETSCH, 2008).

Segundo Ravel (2003), a ureia é um produto da degradação contendo nitrogênio, proveniente do metabolismo das proteínas, formada no fígado a partir da amônia e a partir de vários aminoácidos.

A ureia é filtrada no glomérulo, porém cerca de 40% são reabsorvidos nos túbulos por difusão retrógrada passiva. Por conseguinte, em condições normais, os valores da depuração da ureia mostram-se paralelos à TFG verdadeira, correspondendo a cerca de 60% desta última. Todavia, esta situação pode ser adversamente influenciada por dois fatores. Em primeiro lugar, a prova depende da velocidade do fluxo urinário. Na presença de fluxo urinário baixo, os valores são muito imprecisos, mesmo quando são utilizadas certas fórmulas de correção. Em segundo lugar, os níveis sanguíneos de ureia modificam-se em um certo grau durante o dia e variam de acordo com a dieta e outras condições.

A principal utilidade clínica da uréia parece estar na determinação em conjunto com a creatinina. A razão uréia sérica/creatinina sérica pode indicar estados patológicos diferentes. Em valor abaixo do esperado ela pode ser encontrada em patologias como a necrose tubular aguda, baixa ingestão de proteínas, condições de privação alimentar ou redução da síntese de uréia por insuficiência hepática. A análise dessa razão elevada pode ser feita de forma dicotomizada com a creatinina dentro do valor de referência, indicando processos que levam a diminuição do fluxo sanguíneo renal, aumento na ingestão protéica, ou sangramento gastrointestinal; e com a creatinina acima do valor normal, denotando processos obstrutivos pós-renais, como tumores ou estenose de vias urinárias. Outra utilidade da uréia está na sua dosagem urinária, que pode fornecer informação crucial no campo da nutrição e tem sido utilizada em pacientes internados para monitoramento de dietas especiais (SODRÉ, 2007).

3.2.4 Creatinina

A maioria absoluta da comunidade médica, principalmente os não nefrologistas, avalia a filtração glomerular pela dosagem de creatinina sérica (PINTO, 2004). Segundo Ravel, a creatinina é um produto metabólico da fosforilação da creatina fosfato no músculo. A sua produção é relativamente constante de hora em hora e diariamente, e os níveis sanguíneos são muito estáveis. A excreção é feita através de uma combinação da filtração glomerular e secreção tubular. Na presença de baixas taxas de filtração, os valores de depuração de creatinina tornam-se cada vez mais imprecisos, uma vez que a fração tubular secretada constitui uma maior proporção da creatinina urinária total. A depuração da creatinina tem algumas vantagens; a taxa de depuração da creatinina é mais constante do que a da ureia.

Como o valor sérico faz parte da fórmula de depuração, a ocorrência de menor flutuação no nível sérico permite colheitas de urina a intervalos maiores, além de fornecer resultados mais reprodutíveis. Além disso, verifica-se uma menor alteração da excreção de creatinina do que de ureia. Considerações teóricas e clínicas mostraram que a depuração da creatinina constitui uma melhor estimativa da TFG do que a depuração da ureia. A depuração da creatinina apresenta algumas desvantagens. Os limites de referência (90 – 120 mL/min) foram estabelecidos para adultos jovens. Foi constatado que a TFG diminui com a idade. A depuração da creatinina é influenciada por diversos fatores não renais. Todas as provas de depuração apresentam um grande problema em comum: a necessidade de colheita da urina exatamente cronometradas, sem nenhuma perda da urina. Outro fator a ser considerado é a origem muscular da creatinina sérica e, por conseguinte, a dependência da massa muscular que pode variar de modo considerável em diferentes indivíduos. Apesar de superestimar a TFG e depender da massa muscular, o *clearance* de creatinina continua sendo um dos marcadores mais usados na avaliação da função renal. Ele pode ser dosado diretamente com uma amostra de sangue e outra de urina em 24 horas consecutivas, aplicando-se a fórmula $TFG = (\text{concentração urinária} \times \text{volume}) / \text{concentração plasmática}$. A depuração da creatinina fornece uma estimativa útil da TFG, embora existam problemas na colheita, na sua determinação e na fisiologia corporal, podendo produzir resultados inexatos. O tempo de colheita padrão da urina para a depuração da creatinina é de 24 horas. Como forma alternativa, a TFG pode ser estimada utilizando-se apenas a concentração de creatinina no sangue, a fim de se evitar a coleta de urina de 24 horas e a interferência de creatinina secretada pelos rins, sendo assim algumas fórmulas foram desenvolvidas como:

- Cockcroft-Gault

Depuração da creatinina = $[(140 - \text{idade (anos)} \times \text{peso (kg)}) / \text{creatinina sérica (mg/dL)}] \times 72$ [x 0,85 para mulheres]

- MDRD (fórmula completa)

$RFG = 170 \times [\text{creatinina sérica (mg/dL)}]^{-0,999} \times [\text{idade}]^{-0,176} \times [0,762 \text{ se mulher}] \times [1,18 \text{ se negro}] \times [\text{uréia sérica (mg/dL)}]^{-0,17} \times [\text{albumina sérica (g/dL)}]^{0,318}$

- MDRD (fórmula abreviada)

$RFG = 186 \times [\text{creatinina sérica (mg/dL)}]^{-1,154} \times [\text{idade}]^{-0,203} \times [0,742 \text{ se mulher}]$
 $\times [1,21 \text{ se negro}]$.

A equação MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) subestima a FG em indivíduos sem perda significativa de função renal, além disso, a dificuldade de categorizar indivíduos quanto à raça tem dificultado o uso na população nacional (PRATES, 2007).

3.2.5 Cistatina C

É uma proteína de baixo peso molecular, com 13.359 daltons e constituída por 120 aminoácidos. É uma proteína básica, não glicada que apresenta pontes de enxofre. Seu ponto isoelétrico apresenta carga positiva virtualmente em todos os líquidos corporais. É codificada pelo gene *CST3*, localizado no braço curto do cromossomo 201 (KIRSZTAJN, 2009).

A Cistatina C é livremente filtrada pelos glomérulos renais devido ao seu baixo peso molecular, sendo a seguir quase que totalmente reabsorvida e metabolizada nos túbulos proximais. Ela não sofre interferência de outras proteínas de baixo peso molecular, tais como a RBP (proteína ligada ao retinol), e a B2 microglobulina, que também são utilizadas para a avaliação da capacidade de filtração glomerular em vigência de processos de desnutrição grave, inflamatórios e infecciosos (OKAY, 2002).

A concentração de Cistatina C sérica correlaciona bem com a DCE, um método que está sujeito às incertezas na coleta de urina durante 24 horas e interferências analíticas diversas, que precipitou a conclusão de vários estudos nos últimos anos, avaliando este novo marcador renal. Uma vantagem adicional da cistatina C se deve à possibilidade de usar uma única faixa de referência, desconsiderando sexo, idade e massa corporal. A principal vantagem da Cistatina C sobre a creatinina é a sua maior precisão para detectar pequenos a moderados decréscimos da função renal, especialmente em pacientes com redução da massa muscular. A Cistatina C parece ser um índice superior à creatinina para avaliar a TFG em diversas situações como: diabetes melito, transplante renal, câncer, síndrome hepatorenal, hipertensão essencial, além de ser um marcador de risco precoce para doenças cardiovasculares. Entretanto, mais estudos são necessários para estabelecer em que situação clínica a Cistatina C pode sofrer interferências.

A Cistatina C é um marcador endógeno mais sensível que a creatinina sérica para detectar lesão renal precoce. É também um teste confiável para estimar a TFG em indivíduos sintomáticos que apresentam valores normais de creatinina sérica e TFG diminuída, de modo que pode ser usado como um teste de rotina em pacientes com fatores de risco para desenvolver insuficiência renal. A Cistatina C tem se mostrado superior à creatinina sérica ou à taxa de filtração glomerular estimada, na predição da falência cardíaca (FC) incidente em adultos idosos. Também usada como um indicador precoce de avaliação possivelmente superior à creatinina do prejuízo da função renal.

Os métodos de medida para a Cistatina C devem ser automatizados e livres de interferências conhecidas. Após diversas tentativas de padronização, foram desenvolvidos, em 1994, dois métodos de imunoturbidimetria. Após, desenvolveu-se o método nefelométrico. Mais recentemente, métodos imunológicos baseados na turbidimetria e na nefelometria, mais simples, acurados e rápidos, vêm ganhando espaço no laboratório clínico para quantificar a Cistatina C. As técnicas turbidimétricas e nefelométricas requerem pequenas quantidades de amostra, são métodos rápidos, precisos e apresentam a com possibilidade de automação.

3.2.6 Marcador Exógeno da Função Renal

A Inulina é considerada padrão-ouro de marcador exógeno. É um polímero da frutose com 5.200 dáltons encontrado em alguns vegetais. É fisiologicamente inerte, não se liga a proteínas plasmáticas, não é secretada, absorvida, sintetizada nem metabolizada pelo rim. Dessa maneira, toda a inulina filtrada pelos glomérulos será igual à quantidade excretada na urina. A técnica pouco mudou desde a sua descrição em 1938. Normalmente, o paciente recebe de 10 a 15 ml/kg de água via oral, para garantir um fluxo urinário de 4 l/min. Quando o fluxo é atingido, é administrado um *bolus* de inulina, seguido de uma infusão contínua da substância, para manter estável o nível plasmático. A cada 30 minutos são coletadas amostras de sangue e urina, geralmente de três a cinco vezes. Para exatidão no tempo de coleta da urina, recomenda-se a sondagem vesical. A inulina é uma substância escassa e dispendiosa. A técnica é trabalhosa e desconfortável para o paciente, eliminando-a assim do uso rotineiro na prática clínica (NUNES 2007).

3.3 Testes laboratoriais da medida da função renal

Os métodos mais comumente utilizados para estimar a TFG são concentração da creatinina sérica, depuração da creatinina endógena (DCE) ou estimativa da TFG ou DCE por equações baseadas na creatinina sérica (NUNES, 2007).

A medida da TFG e a prova laboratorial mais utilizada na avaliação da função renal. A IRA é uma síndrome com sérias implicações clínicas para os pacientes internados em UTI e associada à alta morbimortalidade. Medir adequadamente a função renal é importante também para administrar doses adequadas de medicações, definir prognóstico, interpretar sintomas de uremia e decidir a respeito do início de terapêutica renal substitutiva.

A TFG é igual à soma da taxa de filtração de todos os néfrons funcionantes. Os glomérulos filtram aproximadamente 180 litros por dia de plasma (125 ml/min). A redução da TFG pode ser causada por perda do número de néfrons ou diminuição global da filtração de todos, por fenômenos fisiológicos ou farmacológicos. Não há uma correlação exata entre a perda de massa renal e a perda de função renal. O rim se adapta à perda de néfrons por meio da hiperfiltração compensatória dos néfrons normais (NUNES, 2007).

Nas pesquisas clínicas, a taxa de filtração glomerular é mensurada por diversos métodos, que utilizam marcadores exógenos, como a inulina, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, iodotalamato e ioexol.

A maneira mais fidedigna de se avaliar a TFG é por meio da medida da depuração renal de marcadores exógenos, como a inulina, ou por componentes radioativos, como o cromo-EDTA ou iodotalamato. No entanto, esses métodos são utilizados apenas em situações especiais, pois consomem tempo, requerem equipamentos sofisticados e são radioativos. (PLESHT; ROTTA, 2010).

Os marcadores da TFG frequentemente empregados são endógenos: creatinina sérica e, mais recentemente, Cistatina C sérica (RAMOS, 2010).

Em geral, os exames laboratoriais que avaliam a função renal tentam estimar a taxa de filtração glomerular (TFG), definida como o volume plasmático de uma substância que pode ser completamente filtrada pelos rins em uma determinada unidade de tempo.

A TFG é uma das mais importantes ferramentas na análise da função renal, sendo também um indicador do número de néfrons funcionais. Como medida fisiológica, ela já provou ser o mais sensível e específico marcador de mudanças na função renal (SODRÉ et al., 2007).

Medir adequadamente a função renal é importante não só para fazer o diagnóstico e proceder ao tratamento de doenças renais, mas, entre outras aplicações, para administrar doses adequadas de medicações, definir prognóstico, interpretar possíveis sintomas urêmicos e tomar decisão no que se refere a iniciar terapêutica renal substitutiva. Em geral, a avaliação do ritmo de filtração glomerular é vista como o melhor marcador de função renal em indivíduos saudáveis ou doentes (KIRSZTAJN, 2007).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através de uma pesquisa no banco de dados LILACS e SCIELO, foram encontrados 53 artigos relacionados ao assunto “Marcadores da Função Renal”, desses, foram selecionados 22 artigos considerados úteis para elaboração do presente estudo. Na tabela de referência a seguir, é possível obter dados informando os principais marcadores da função renal e a ênfase que seus respectivos autores incluíram em cada estudo sobre cada marcador.

MARCADORES	AUTORES	ARTIGOS
CREATININA	Sodré et al. (2007)	Avaliação da função e da lesão renal: Um desafio Laboratorial
	Vattimo et al. (2007)	Avaliação da Função Renal: Creatinina e outros Biomarcadores
	Kirsztajn et al. (2009)	Avaliação de Função Renal
	Bastos et al. (2010)	Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável
	Filho et al. (2004)	Diagnóstico de Doença Renal Crônica: Avaliação da Função Renal
	Nunes et al. (2007)	Avaliação da função renal em pacientes hipertensos
	Gushi et al. (2004)	Avaliações da Filtração Glomerular Pela Depuração de

		Creatinina, Equações MDRD e Cockcroft-Gault Semelhantes Em Receptores de Transplante Renal
	Vattimo et al. (2008)	Função renal de pacientes de unidade de terapia intensiva: creatinina plasmática e proteína carreadora do retinol urinário
CISTATINA	Prastes et al. (2006)	Avaliação da Filtração Glomerular Através da Medida da Cistatina C Sérica
	Pletsch et al. (2010)	Cistatina C: um Novo Marcador de Função Renal
	Kirsztajn et al. (2009)	Avaliação de Função Renal
	Spanaus et al. (2011)	Creatinina sérica, cistatina C e proteína β -traço no estadiamento diagnóstico e na predição da progressão da doença renal crônica
	Sodré et al. (2007)	Avaliação da função e da lesão renal: Um desafio Laboratorial
	Kirsztajn et al. (2011)	Cistatina C sérica: uma alternativa prática para avaliação de função renal?
	Felicio et al. (2009)	Cistatina C e taxa de filtração glomerular em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea
URÉIA	Vattimo et al. (2007)	Avaliação da Função Renal: Creatinina e outros Biomarcadores
	Sodré et al. (2007)	Avaliação da função e da lesão renal: Um desafio Laboratorial
	Kirsztajn et al. (2009)	Avaliação da Função Renal
PROTEINÚRIA	Bregman et al. (2001)	Proteinúria – marcador clássico de comprometimento glomerular
	Alves et al. (2008)	Diagnóstico de Doença Renal Crônica: Avaliação de Proteinúria e Sedimento Urinário
	Bastos et al. (2010)	Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável
	Bastos et al. (2004)	Doença Renal Crônica: Problemas e Soluções
	Sodré et al. (2007)	Avaliação da função e da lesão renal: Um desafio Laboratorial

	Kirsztajn et al. (2009)	Avaliação da Função Renal
--	-------------------------	---------------------------

Avaliando os artigos utilizados e a tabela acima podemos afirmar que nos tempos atuais as técnicas clássicas e os marcadores de função renal se mantem. Porém, muitos ainda são testados de forma exaustiva e referenciados como realmente objetivos e funcionais e são usados de forma ampla, auxiliando no diagnóstico, monitoramento e análise de progressão das doenças renais, e prognóstico destas.

Apesar de melhorias terem sido conseguidas e incorporadas à prática laboratorial, nenhum marcador atualmente disponível é completamente eficaz em analisar a função e/ou a lesão renal de forma precisa, sendo imprescindível o conhecimento de todos eles para uma correta avaliação desses testes comuns na rotina laboratorial (SODRÉ, 2007).

Sendo assim, é necessário usá-los com cautela e em geral em conjunto, nunca esquecendo as peculiaridades e aplicabilidades de cada um dos testes aqui apresentados e descritos em numerosos consensos e guidelines (guias ou manuais) das sociedades médicas, que tentam normatizar e aplicar os conhecimentos científicos baseados em evidências. Acreditamos que só assim o conhecimento da medicina laboratorial poderá evoluir de forma contínua e segura (SODRÉ, 2007).

A Figura 2 ilustra a evolução clínica da DRC e as principais tecnologias presentes em seus diferentes estágios. Sendo possível observar que como marcadores da função renal a microalbuminúria é detectada precocemente no estágio inicial da DRC, posteriormente é possível detectar a proteinúria e depois uma detecção tardia da Creatinina quando a DRC já se encontra em um estágio avançado. De acordo com Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia, tais marcadores são considerados como tecnologias de prevenção secundária. Reforçando que os marcadores da função renal têm papel importante na avaliação e identificação da evolução da doença renal. O gráfico ainda traz informações de tecnologias de tratamento de acordo com o nível e evolução da lesão renal que pode variar de Hemodiálise, Diálise Peritoneal e Transplante renal.

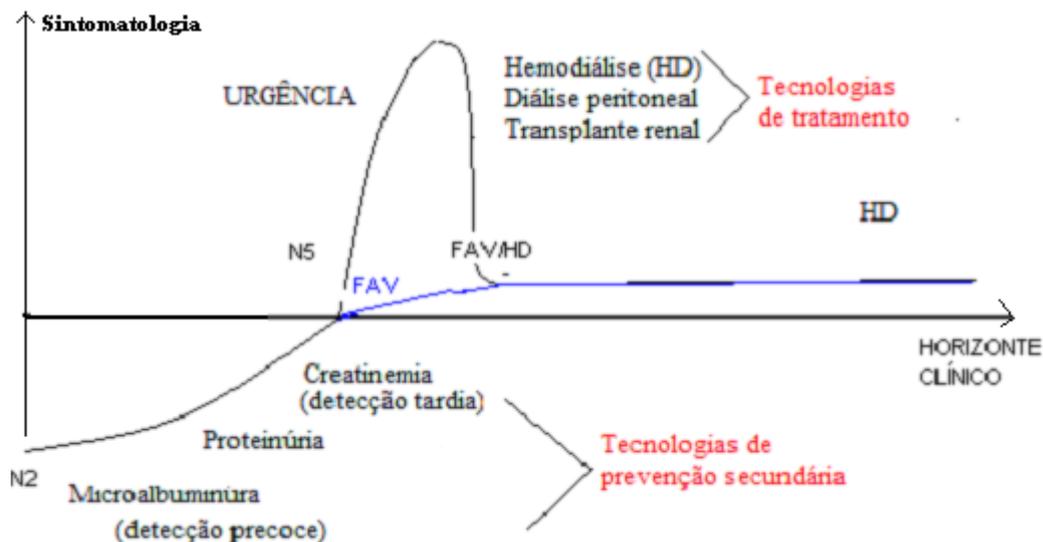


Figura 2 – Evolução Clínica da Doença Renal Crônica e tecnologias de intervenção.

Fonte: FERREIRA, 2009

Avaliação adequada da função renal é importante para o diagnóstico, tratamento e prognóstico, a avaliação do RFG é visto como o melhor marcador da função renal que pode ser medido de forma precisa também com marcadores exógenos como a inulina, o iodotalamato-125, o EDTA-Cr-51, dentre outros. O alto custo e o grande trabalho como a radioatividade mostram as desvantagens (BAFFI, 2011).

A prova laboratorial mais utilizada para avaliar a função renal é o (RFG) ritmo de filtração glomerular. A dosagem da creatinina, sérica ou plasmática, dá informação sobre o RFG. Esse teste tem a seu favor o fato de ser realizado em todo e qualquer laboratório clínico, com precisão e custo adequados. Marcadores indiretos como a creatinina e cistatina C no sangue, ou a determinação do RFG propriamente dito com indicadores como a inulina, contrastes iodados etc. Em patologia clínica, o exame mais solicitado para avaliação do RFG é a creatinina no sangue (KIRSTAJN, 2009).

Em algumas condições, segundo Kirstajn (2009), o resultado encontrado da creatinina sérica deve ser corrigido (através da utilização de fórmulas que levam em consideração características próprias do indivíduo) para ser devidamente interpretado. Deve-se ressaltar que avaliação de função renal abrange muito mais que a determinação da TFG, incluindo marcadores outros de função glomerular e tubular.

A dosagem da creatinina, sérica ou plasmática, dá informação sobre a TFG. Esse teste tem a seu favor o fato de ser realizado em todo e qualquer laboratório clínico, com precisão e custo adequados.

As dificuldades mais evidentes no dia a dia são encontradas com valores no limite superior, ou próximos, do intervalo de referência, assim como com pacientes portadores de insuficiência renal crônica, indivíduos com perda de massa muscular, vegetarianos e idosos.

Alguns problemas podem ser reduzidos e mesmo eliminados, utilizando-se a medida da depuração de creatinina ou equações destinadas à estimativa da depuração de creatinina ou da TFG (KIRSZTAJN, 2009). Alguns autores consideram que os níveis séricos de creatinina não são marcadores sensíveis da função renal real em doença renal crônica. Avaliando a confiabilidade de marcadores de filtração em doença renal crônica, certos autores observaram que era necessária uma redução superior a 50% na ultrafiltração glomerular antes que ocorresse aumento na creatinina sérica (ou seja, níveis superiores a 1,4 mg/dl). Em outras palavras, muitos indivíduos com doença renal crônica mantêm níveis de creatinina sérica na faixa da normalidade, apesar de terem função renal significativamente diminuída. Essa falha do teste tem sérias implicações quando se pensa em diagnóstico precoce de doença renal crônica, que se faz cada vez mais necessário diante do aumento exponencial da sua frequência em todo o mundo nos últimos anos (SHEMESH, 2007).

A proteinúria merece destaque especial, pois além de ser um excelente marcador de lesão renal é um importante fator de risco para progressão da DRC, bem como para morbimortalidade cardiovascular. A proteinúria é considerada persistente quando presente em pelo menos duas de três avaliações urinárias (BASTOS, 2010).

A presença de Proteinúria e, mais especificamente, de albuminúria constitui fator de predição altamente relevante de presença de nefropatia, se persistente e, dependendo do tipo de Proteinúria, intensidade e duração, de evolução para insuficiência renal crônica (KIRSZTAJN, 2009).

A dosagem da uréia, por sua vez, é usada tradicionalmente para verificação da função renal e é um teste facilmente disponível; todavia, é preciso ter em mente que sua precisão é baixa quando se destina à avaliação do RFG, uma vez que não tem ritmo de produção estável, sofre reabsorção tubular, e seu nível sérico é altamente dependente da alimentação do indivíduo e do catabolismo protéico (KIRSZTAJN, 2009).

Ainda discutindo sobre os principais marcadores é importante citar um marcador que é considerado novo por alguns autores e vem se mostrando muito eficiente como marcador de função renal, apesar de ser descoberta em 1961, somente em 1985 demonstrou-se pela primeira vez a forte correlação inversa da Cistatina C com a TFG. Desde então, tem havido um interesse crescente na Cistatina C como marcador de TFG, sendo um forte concorrente da creatinina, pois a Cistatina C possui um nível plasmático que parece não variar por causas extra renais e seu ritmo de síntese é razoavelmente constante (PLETSCH, 2010). A cistatina é retirada do plasma por filtração glomerular. Seu nível sérico não se difere de forma expressiva entre crianças, mulheres e homens adultos; por isso tem sido indicada como um substituto para a creatinina como marcador da TFG (SHEMESH, 2007).

Vários autores defendem que ela seria mais sensível do que a creatinina sérica para a detecção precoce de insuficiência renal; outros, contudo, pensam que essa aparente vantagem desaparece quando se usa uma das equações, já mencionadas, que envolvem a creatinina. Uma vantagem adicional da cistatina C, segundo alguns autores, se deve à possibilidade de usar uma única faixa de referência, desconsiderando sexo, idade e massa corporal. No entanto, um estudo transversal holandês avaliou 8.058 indivíduos e observou que idade mais elevada, sexo masculino, maior peso, maior altura, hábito de fumar e altos níveis de proteína C reativa estavam positivamente associados com níveis mais altos de cistatina C após o ajuste para a depuração de creatinina (PRATES, 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabemos que a Doença Renal Crônica ainda é um problema de saúde pública causando uma má qualidade de vida para os portadores, principalmente para aqueles que trazem os principais fatores de risco para o desenvolvimento desta desordem que são diabetes mellitus, hipertensão arterial, envelhecimento e história familiar de DRC. A creatinina é um teste específico, pouco sensível e impreciso, porém é o teste mais comumente utilizado na rotina laboratorial, contudo, a cistatina C tem se mostrado superior a creatinina como um marcador mais sensível e específico para avaliação da FG, particularmente em graus leves de perda de função renal, sendo útil em diversas situações clínicas, além das doenças renais, também diabetes melito e transplante renal, além de ser um marcador de risco de morte por doenças cardiovasculares.

Assim podemos afirmar que as técnicas para diagnóstico e identificação da Doença Renal Crônica ainda são clássicas e podemos observar que pouco evoluíram no período que mostra o presente estudo. Os marcadores da função renal não trazem mudança significativa para o acompanhamento do comprometimento renal. Porém, os marcadores da função renal e a avaliação da TFG são de alto e constante uso para fazer uma avaliação precisa da função renal, justificando assim este estudo.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, F.A. Microalbuminúria como marcador precoce de comprometimento da função renal. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, n. 3, p. 347-348, 2001.
- ALVES, M.A.R. Diagnóstico de Doença Renal Crônica: Avaliação de Proteinúria e Sedimento Urinário. **J Bras Nefrol**, v. 36, n. 3 - Supl. 1 - Agosto de 2004.
- BAFFI, D.C. Filtração glomerular x Função Renal. Artigo. 2011. Disponível em: http://www.unimed.com.br/pct/index.jsp?cd_canal=57314&cd_secao=57441&cd_materia=295967. Acesso em: 14 fev. 2021.
- BASTOS, M.G. Doença Renal Crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Rev Assoc Med Bras**, 2010.
- SPANNAUS, Katharina-Susanne et al . Creatinina sérica, cistatina C e proteína β -traço no estadiamento diagnóstico e na predição da progressão da doença renal crônica não diabética. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 1, Feb. 2011.
- BASTOS M.G., Carmo W.B., Abrita R.R., Almeida E.C., Mafra D, Costa D.M.N., Gonçalves J, Oliveira LA, Santos FR, Paula RB. Doença Renal Crônica: Problemas e Soluções. **J. Bras. Nefrol.**, v. 26, p. 202-215, 2004.
- BREGMAN R. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica: Prevenção da progressão da Doença Renal Crônica. **J Bras. Nefrol.**, v. 36, p. 11-14, 2004.
- KIRSZTAJN, G. M. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 43, n. 4, p. 257-264, agosto 2007.
- KIRSZTAJN, G.M. Avaliação de função renal. **J. Bras. Nefrol.**, v. 42, 2009.
- BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Atenção à Saúde. Política Nacional ao Portador de Doença Renal, Série B. 2004: Textos Básicos em Saúde.
- MOTTA, V.T. **Bioquímica Clínica: Princípios e Interpretações**. Caxias do Sul. EDUCS, 2009.
- NUNES, G.L.S. Avaliação da função renal em pacientes hipertensos. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 14, n. 3, p. 162-166, 2007.
- OKAY T. S. Cistatina C: um novo marcador da função renal em crianças. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v. 48, n. 2, São Paulo Abr./Jun 2002.
- PLETSCH, F.; ROTTA, L.N. Cistatina C: um Novo Marcador de Função Renal. **NewsLab**-edição 103 – 2010.

FELICIO, Marcello Laneza et al. Cistatina C e taxa de filtração glomerular em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. **Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.**, São José do Rio Preto, v. 24, n. 3, Sept. 2009.

RAMOS, R.C. CISTATINA C: um novo marcador de filtração glomerular. Brasília: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, 2010.

SBN, Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. <http://www.sbn.org.br/diretrizes.htm>; Abril 2006.

Sociedade Brasileira de Nefrologia. Perfil da Doença Renal Crônica: O Desafio Brasileiro. 2007. <http://www.inteligentesite.com.br/arquivos/arctpa/DossieFinal.pdf>
Acesso em: 14 mar. 2021.

SODRÉ, F. L., et al. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **J. BrasPatolMedLab** .v. 43. n. 5, p. 329-337, out 2007.