

Douglas Nuernberg de Matos  
Samantha Zamberlan Leyraud

# **Nefrologia:** **Anatomia, fisiologia e ajuste de medicamentos para função renal**

LICURI

Douglas Nuernberg de Matos  
Samantha Zamberlan Leyraud

# **Nefrologia:** **Anatomia, fisiologia e** **ajuste de medicamentos** **para função renal**

LICURI

© 2024 Editora Licuri

Rua Florianópolis, 800

CEP: 58417-240 - Campina Grande, Paraíba

E-mail: contato@editorallicuri.com.br

Site: editorallicuri.com.br

### **Produção Editorial**

**Editor Chefe:** Dr. Jaily Kerller Batista de Andrade

**Revisão:** Os Autores

**Diagramação e Capa:** Aline Soares de Barros

**Créditos da capa:** Editora Licuri

### **Conselho Editorial:**

Dr. Igor Vasconcelos Rocha

Dra. Priscila Bernardo Martins

Dr. João Paulo Laranjo Velho

Dra. Nádia Vilela Pereira

Dra. Shirlei Marly Alves

M433 Matos, Douglas Nuernberg de.

Nefrologia: Anatomia, fisiologia e ajuste de medicamentos para função renal/ Douglas Nuernberg de Matos; Samantha Zamberlan Leyraud. Campina Grande: Licuri, 2024.

Livro digital (81 f.: il.)

ISBN 978-65-85562-78-7

DOI <https://doi.org/10.58203/Licuri.2287>

Modo de acesso: World Wide Web

1. Medicina. 2. Saúde. 3. Nefrologia. I. Matos, Douglas Nuernberg, II. Medicina. III. Nefrologia.

CDD - 610



O conteúdo deste livro está licenciado sob atribuição de licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0).

O conteúdo dessa obra e a sua revisão expressam estudos, opiniões e abordagens que são de responsabilidade exclusiva dos autores.

# Apresentação

Esta obra trás uma análise abrangente das funções renais, destacando desde a excreção de produtos metabólicos até a regulação minuciosa do equilíbrio hídrico e eletrolítico. Os capítulos subsequentes mergulham na anatomia renal, revelando os detalhes intrincados da estrutura do rim e dos sistemas complexos de filtração e manutenção.

A compreensão detalhada da função e manutenção da barreira de filtração é crucial, sendo elucidado os mecanismos subjacentes, desde a pressão de filtração até a autoregulação da taxa de filtração glomerular.

Os túbulos renais também são analisados e discutidos, enfatizando sua importância nos processos excretores básicos e na formação da urina. O livro também explora os métodos de avaliação da taxa de filtração glomerular, apresentando equações recomendadas para aplicação clínica e discutindo os possíveis vieses na estimativa.

A porção final da obra concentra-se nas implicações clínicas dos conhecimentos adquiridos. Dicas práticas são fornecidas, tornando este livro uma ferramenta indispensável para pesquisadores e médicos envolvidos no estudo e tratamento das doenças renais.

# Sobre os Autores

## Douglas Nuernberg de Matos



Docente dos cursos de pós-graduação em farmácia clínica da Universidade do Extremo Sul Catarinense (Unesc), do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Propósito/CCIH cursos. Autor e co-autor de livros relacionados à farmácia clínica em nefrologia e à medicina perioperatória. Mestre em ciências farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Especialista em farmácia hospitalar e especialista em farmácia clínica pela Sociedade Brasileira de Farmácia

Hospitalar. Especialista em qualidade em saúde e segurança do paciente pela Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Graduado em farmácia pela Universidade do Extremo Sul Catarinense. Farmacêutico clínico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Atuou por 6 anos no bloco cirúrgico, focado em logística de medicamentos, materiais médico-hospitalares, órteses, próteses e materiais especiais. Atua junto ao serviço de nefrologia do HCPA desde 2013, com experiência em segurança do paciente, nefrologia geral, internação de doentes renais crônicos, transplante renal e diálise. Além disso, atua na equipe de insuficiência cardíaca e transplante cardíaco.

## Samantha Zamberlan Leyraud



Docente do curso de especialização em farmácia clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Mestre em saúde da criança e do adolescente pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Especialista em farmácia hospitalar e especialista em farmácia clínica pela Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar. Especialista em gestão em saúde pela Fundação Oswaldo Cruz. Especialista em farmacologia e toxicologia pela PUC, Rio Grande do Sul.

Graduada em farmácia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Farmacêutica clínica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Atua no serviço de farmácia do hospital (desde 2012), no serviço de pediatria do HCPA desde 2017, com experiência em intensivismo pediátrico e segurança do paciente e, também, na equipe de intensivismo pediátrico e especialidades (pneumologia e hepatologia infantil).

# Sumário

<b>1. FUNÇÕES RENAIS .....</b>	<b>5</b>
1.1. Excreção dos produtos de degradação metabólica e de outras substâncias estranhas .....	5
1.2. Regulação do equilíbrio hídrico e eletrolítico .....	6
1.3. Regulação do volume de líquido extracelular .....	6
1.4. Regulação da osmolalidade plasmática .....	7
1.5. Regulação da produção de eritrócitos .....	7
1.6. Regulação da resistência vascular .....	8
1.7. Regulação do equilíbrio ácido-básico .....	8
1.8. Regulação da produção de vitamina D .....	9
1.9. Gliconeogênese .....	9
<b>2. ANATOMIA RENAL.....</b>	<b>10</b>
2.1. ESTRUTURA DO RIM.....	10
2.1.1. Córtex .....	10
2.1.3. Ductos Coletores .....	11
2.1.4. Microvasculatura e fluxo sanguíneo renal .....	12
2.1.5. Corpúsculo renal .....	12
2.1.6. Mesângio .....	14
2.1.7. Podócitos .....	14
<b>3. A FUNÇÃO E MANUTENÇÃO DA BARREIRA DE FILTRAÇÃO.....</b>	<b>16</b>
3.1. Pressão de filtração e expansão de volume intraluminal .....	16
3.2. Fluxo do filtrado e tensão de cisalhamento .....	17
3.3. Aparelho justaglomerular .....	17
<b>4. TÚBULOS RENAIS .....</b>	<b>20</b>
4.1. Túbulo Contorcido Proximal .....	20
4.2. Alça de Henle .....	20
4.3. Túbulo Contorcido Distal (TCD) .....	20
4.4. Túbulos coletores .....	21



<b>5. CARACTERÍSTICAS DA URINA.....</b>	<b>21</b>
<b>6. PROCESSOS EXCRETORES RENAI BÁSICOS .....</b>	<b>24</b>
6.1. Filtração glomerular .....	24
<b>7. AUTO REGULAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR E DO FLUXO SANGUÍNEO RENAL .....</b>	<b>27</b>
7.1. Mecanismo Miogênico da Arteriola.....	27
7.2. Feedback Tubuloglomerular.....	28
7.3. Nervos Renais Simpáticos .....	29
7.4. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona .....	29
7.5. Eicosanoides .....	29
<b>8. FILTRABILIDADE DE SUBSTÂNCIAS PELOS RINS .....</b>	<b>31</b>
<b>9. AVALIAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR..</b>	<b>33</b>
9.1. Taxa de Filtração Glomerular .....	33
9.2. Medidas e estimativas para taxa de filtração glomerular.....	34
9.3.1. Conceito de Depuração .....	35
9.3.2. Depuração urinária .....	37
9.3.3. Depuração plasmática.....	37
9.4. Marcadores Endógenos de Filtração .....	37
9.4.1. Creatinina.....	37
<b>10. EQUAÇÕES ATUALMENTE RECOMENDADA PARA USO</b>	<b>42</b>
10.1. CKD-EPI .....	42
<b>11. EQUAÇÕES PREVIAMENTE RECOMENDADAS PARA USO</b>	<b>43</b>
11.1. Cockcroft-Gault.....	43
11.2. MDRD .....	44
<b>12. CISTATINA C .....</b>	<b>45</b>
12.1. Metabolismo e Excreção .....	45
12.2. Racional para o uso de equações contendo cistatina C para estadiamento de DRC.....	45
<b>13. MONITORAMENTO DAS TENDÊNCIAS DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR .....</b>	<b>50</b>
<b>14. VIÉSES NA ESTIMATIVA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR .....</b>	<b>51</b>
<b>15. CASO CLÍNICO - RESULTADOS DIFERENTES PARA DIFERENTES FÓRMULAS.....</b>	<b>53</b>

<b>16. APLICAÇÃO CLÍNICA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA (TFGE) .....</b>	<b>55</b>
16.1. Doença Renal Crônica (DRC) .....	55
16.2. Doença Renal Aguda.....	57
<b>17. AJUSTE DE DOSE DE MEDICAMENTOS E TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR .....</b>	<b>59</b>
<b>18. PRINCÍPIOS DA TERAPIA MEDICAMENTOSA, DOSAGEM E PRESCRIÇÃO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA E TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL.....</b>	<b>62</b>
18.1. Absorção: Biodisponibilidade.....	62
18.2. Distribuição.....	63
18.3. Metabolismo .....	65
18.4. Eliminação .....	66
<b>19. PRINCÍPIOS DE PRESCRIÇÃO PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA E TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL .....</b>	<b>67</b>
19.1. Estimativa da Função Renal para Dosagem de Medicamentos ....	67
19.2. Atividade e Toxicidade de Metabólitos.....	68
19.3. Fração de Medicamento Ativo (e Metabólito Ativo ou Tóxico) Excretado Inalterado na Urina .....	68
19.4. Índice Terapêutico do Medicamento ou Metabólitos.....	68
19.5. Evitando Medicamentos Nefrotóxicos .....	69
<b>20. DICAS DE PRÁTICA! .....</b>	<b>70</b>
20.1. Dicas aplicáveis à maioria dos pacientes .....	70
20.2. Ajuste de dose em câncer.....	72
20.3. Ajuste de dose em crianças/neonatos.....	72
20.4. Ajuste de dose na gravidez.....	73
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>74</b>



# 1. FUNÇÕES RENAIIS

Os rins são conhecidos como órgãos que excretam produtos de degradação. Embora efetivamente excretem esses produtos, eles também desempenham uma diversidade de outras funções essenciais à saúde, principalmente (EATON; POOLER, 2016): Excreção dos produtos de degradação metabólica e de outras substâncias estranhas; Regulação do equilíbrio hídrico e eletrolítico; Regulação do volume de líquido extracelular; Regulação da osmolalidade plasmática; Regulação da produção de eritrócitos; Regulação da resistência vascular; Regulação do equilíbrio ácido-básico; Regulação da produção de vitamina D e Gliconeogênese.

Ao desempenharem essas funções, os rins trabalham cooperativamente e de modo interativo com outros sistemas do organismo, em particular o sistema cardiovascular (EATON; POOLER, 2016).

## 1.1. Excreção dos produtos de degradação metabólica e de outras substâncias estranhas

O corpo humano forma continuamente produtos finais dos processos metabólicos. Na maioria dos casos, esses produtos não são úteis para o organismo e são prejudiciais quando presentes em altas concentrações. Assim, precisam ser excretados na mesma taxa em que são produzidos (EATON; POOLER, 2016).

Os principais produtos que precisam ser excretados são a ureia (proveniente das proteínas), o ácido úrico (dos ácidos nucleicos e purinas - moléculas que formam o DNA), a creatinina (da creatina muscular), a urobilina (um produto final da degradação da hemoglobina que confere à urina grande parte de sua cor) e os metabólitos de vários hormônios (EATON; POOLER, 2016).

Além disso, substâncias estranhas, incluindo muitos fármacos comuns, são excretadas pelos rins. Em muitas situações os rins trabalham em parceria com o fígado. O fígado metaboliza muitas moléculas orgânicas transformando-as em formas hidrossolúveis, que são processadas e eliminadas com mais facilidade pelos rins (EATON; POOLER, 2016).

## 1.2. Regulação do equilíbrio hídrico e eletrolítico

A água, o sal e outros eletrólitos entram no organismo em taxas altamente variáveis. Os rins variam a excreção de eletrólitos e água para preservar a presença dessas substâncias em níveis apropriados. Ao fazê-lo, eles mantêm o equilíbrio, isto é, igualam a entrada e a saída, de modo a manter quantidades constantes no organismo (EATON; POOLER, 2016).

Por exemplo, considere o balanço hídrico. Nossa ingestão de água é esporádica e só raramente estimulada em resposta às necessidades do organismo. Os alimentos sólidos frequentemente contêm grandes quantidades de água. Os rins respondem a aumentos do conteúdo de água ao aumentar sua eliminação na urina, restabelecendo, assim, a água corporal a seus níveis normais (EATON; POOLER, 2016).

Os mesmos princípios aplicam-se aos aportes variáveis de uma diversidade de eletrólitos e de outras substâncias. Além de excretar quantidades excessivas de várias substâncias, os rins podem regular a excreção quando detecta a falta de alguma substância, reduzindo ao máximo sua eliminação, preservando, assim, as reservas corporais (EATON; POOLER, 2016).

O fato de estar em equilíbrio no que diz respeito a determinada substância não significa, por si só, encontrar-se em um estado normal ou em boa saúde. Uma pessoa pode apresentar excesso ou déficit de determinada substância e, mesmo assim, permanecer em equilíbrio na medida em que seu aporte corresponde à sua eliminação (EATON; POOLER, 2016).

Este é frequentemente o caso observado nos distúrbios crônicos da função renal ou do metabolismo.

## 1.3. Regulação do volume de líquido extracelular

Os rins trabalham em parceria com o sistema cardiovascular, cada um executando determinado serviço para o outro. Sem dúvida alguma, a tarefa mais importante dos rins nesse aspecto é manter o volume de líquido extracelular, do qual o plasma sanguíneo é um componente significativo. Isso assegura que o espaço vascular seja preenchido por volume suficiente de plasma, de modo que o sangue possa circular normalmente. A manutenção do volume de líquido extracelular é o resultado do equilíbrio hidroeletrolítico descrito anteriormente (EATON; POOLER, 2016).

## 1.4. Regulação da osmolalidade plasmática

A concentração de osmóis é expressa pelos termos osmolaridade e osmolalidade. A osmolaridade é o número de osmóis por litro de solução; mais comumente, é expressa em miliunidades (mOsm/L). Uma solução que contém 50 mM de ureia e 100 mM de NaCl tem uma osmolaridade de 250 mOsm/L (50 de ureia, 100 de Na<sup>+</sup> e 100 de Cl<sup>-</sup>). A osmolaridade é uma unidade conveniente, visto que podemos facilmente calculá-la a partir dos ingredientes conhecidos da solução. A osmolalidade é a concentração de osmóis por kg de água, por exemplo, 300 mOsm/kg de H<sub>2</sub>O. Como 1L de solução contém quase 1 kg de água, os valores da osmolaridade e da osmolalidade são quase iguais (EATON; POOLER, 2016).

Assim, outro aspecto importante do equilíbrio hidroeletrolítico é a regulação da osmolalidade plasmática, isto é, a soma da concentração de solutos dissolvidos. A osmolalidade é alterada sempre que a entrada e a saída de água e solutos dissolvidos são modificados de modo desproporcional, como, por exemplo, quando se bebe água pura ou quando se ingere uma refeição com muito sal. Os rins não apenas precisam excretar água e solutos para igualar os aportes, como também devem executar essa função em um ritmo que mantenha o valor da razão entre solutos e água quase constante (EATON; POOLER, 2016).

## 1.5. Regulação da produção de eritrócitos

A produção de eritrócitos pela medula óssea é estimulada pela eritropoetina (BRASIL, 2017) e, no adulto, os rins constituem a principal fonte desse hormônio. As células renais que secretam a eritropoetina consistem em um grupo particular de células intersticiais no interstício cortical, próximo à borda entre o córtex renal e a medula. O estímulo para sua secreção consiste em uma redução da pressão parcial de oxigênio no ambiente local das células secretoras (EATON; POOLER, 2016).

Embora o fluxo sanguíneo renal seja grande, o metabolismo renal também é intenso, e a oxigenação renal diminui na presença de anemia, que pode ser causada por perda de sangue, hipóxia arterial ou fluxo sanguíneo renal inadequado. Todas essas condições estimulam a secreção de eritropoetina (EATON; POOLER, 2016).

Entretanto, na insuficiência renal crônica, o metabolismo renal diminui, resultando em menor consumo de oxigênio e, portanto, em maior oxigenação tecidual local. Isso "engana" as células secretoras de eritropoetina, que diminuem a secreção do hormônio. A

consequente redução de atividade da medula óssea constitui um importante fator etiológico da anemia associada à doença renal crônica (EATON; POOLER, 2016).

## 1.6. Regulação da resistência vascular

Além de sua função essencial no controle do volume adequado para o sistema cardiovascular, os rins também participam na produção de substâncias vasoativas (por meio do sistema renina-angiotensina-aldosterona) (Figura 1) que exercem um importante controle sobre o músculo liso vascular. Isso, por sua vez, influencia a resistência vascular periférica e, portanto, a pressão arterial. A patologia que acomete esse aspecto da função renal leva à hipertensão (EATON; POOLER, 2016).

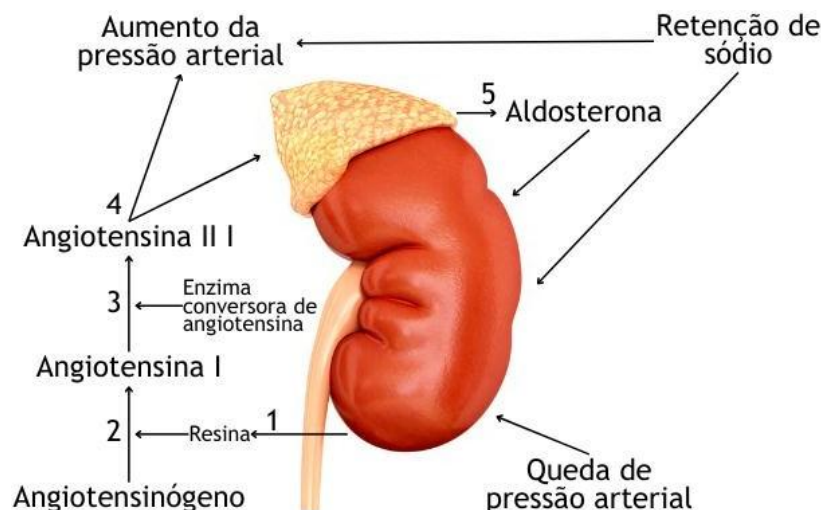


Figura 1: Regulação da resistência vascular.

## 1.7. Regulação do equilíbrio ácido-básico

Os ácidos e as bases entram nos líquidos corporais por meio da ingestão e dos processos metabólicos. O corpo precisa excretar ácidos e bases para manter o equilíbrio e também deve regular a concentração de íons hidrogênio livres (pH) dentro de uma faixa limitada. Os rins desempenham ambas as funções por uma combinação de eliminação e síntese. Essas tarefas inter-relacionadas estão entre os aspectos mais complicados da função renal (EATON; POOLER, 2016).

## 1.8. Regulação da produção de vitamina D

Quando pensamos na vitamina D, lembramo-nos frequentemente da luz solar ou de aditivos do leite. A síntese da vitamina D *in vivo* envolve uma série de transformações bioquímicas, a última delas ocorrendo nos rins. A forma ativa da vitamina D (1,25-dihidroxitamina D), denominada calcitriol, é, na verdade, produzida nos rins, e sua taxa de síntese é regulada por hormônios que controlam o equilíbrio do cálcio e do fosfato, bem como a integridade do osso (EATON; POOLER, 2016). Saiba mais no protocolo do distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220325\\_relatorio\\_pcdt\\_dmo\\_cp\\_10.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220325_relatorio_pcdt_dmo_cp_10.pdf) (BRASIL, 2022).

## 1.9. Gliconeogênese

O sistema nervoso central utiliza obrigatoriamente a glicose do sangue, independentemente de termos acabado de comer um bolo açucarado ou estarmos em jejum por uma semana. Sempre que o aporte de carboidratos é interrompido por muito mais do que metade de um dia, nosso organismo começa a sintetizar nova glicose (o processo da gliconeogênese) a partir de fontes diferentes de carboidratos (a partir dos aminoácidos das proteínas e do glicerol dos triglicerídeos). A maior parte da gliconeogênese ocorre no fígado, porém uma fração substancial ocorre nos rins, particularmente durante o jejum prolongado (EATON; POOLER, 2016).

## 2. ANATOMIA RENAL

Na Figura 2, se vê uma seção esquemática coronal através de um rim, com um córtex envolvendo uma medula em forma de pirâmide, cuja ponta (papila) se projeta na pelve renal. A medula é dividida em uma medula externa e uma medula interna; a medula externa é subdividida em uma camada externa e uma camada interna (KRIZ; ELGER, 2019).

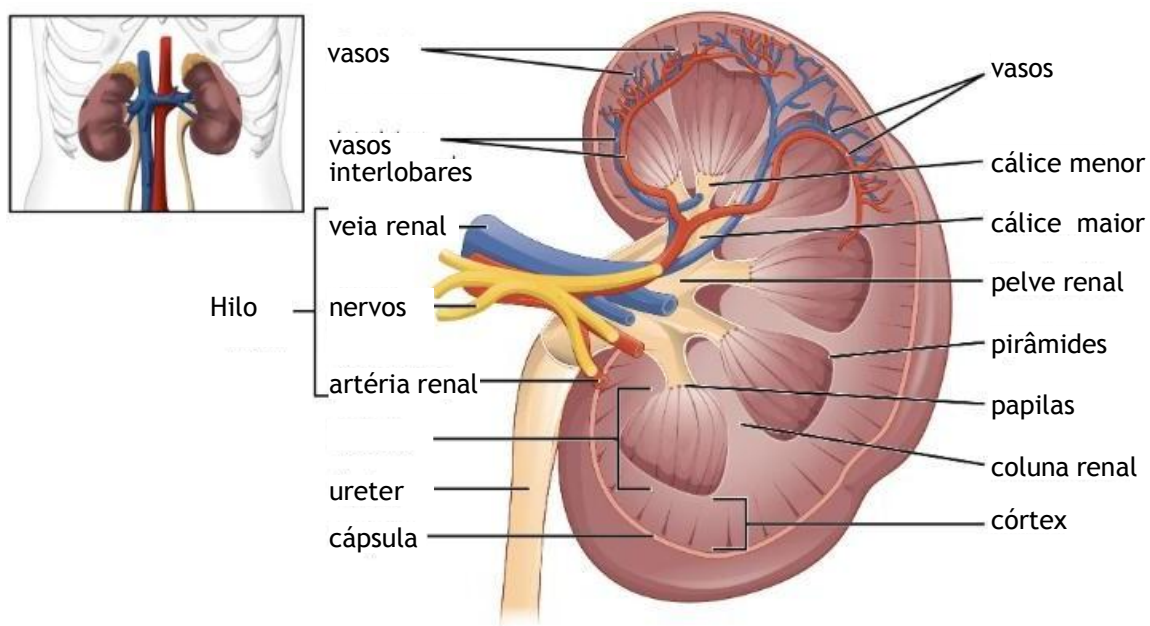


Figura 2: Anatomia renal. Fonte: Betts *et al.* (2022).

### 2.1. ESTRUTURA DO RIM

#### 2.1.1. Córtex

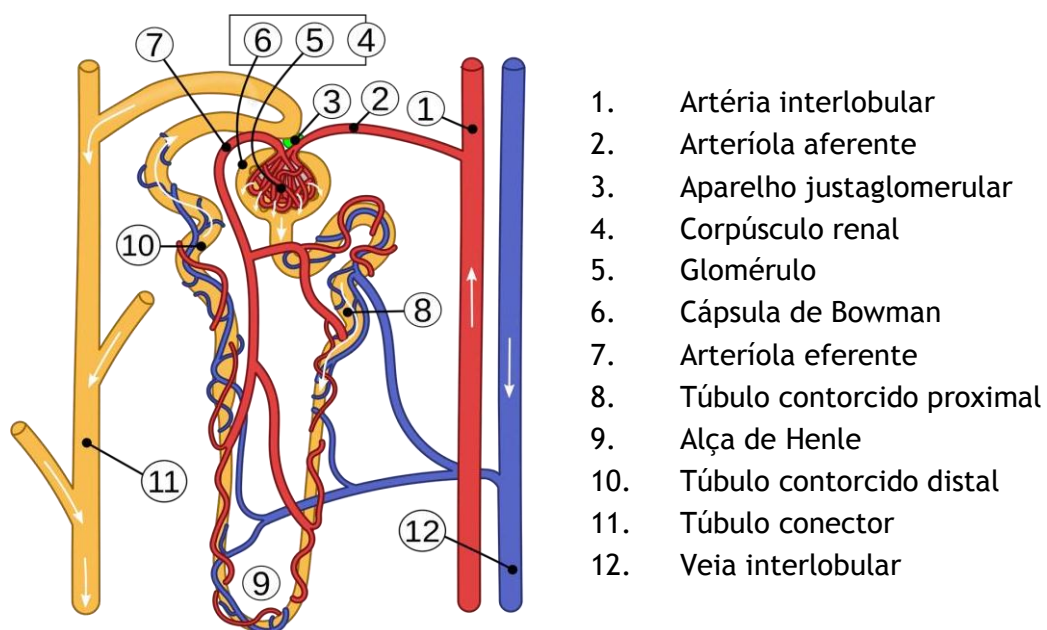
Em um rim dissecado, é fácil identificar o córtex; ele apresenta uma cor mais clara em comparação com o restante do rim. Todos os corpúsculos renais, bem como os túbulos contorcidos proximais (TCPs) e túbulos contorcidos distais (TCDs), são encontrados aqui. Alguns néfrons têm uma alça de Henle curta que não mergulha além do córtex. Esses néfrons são chamados de néfrons corticais. Cerca de 15 por cento dos néfrons têm alças de Henle longas que se estendem profundamente na medula e são chamados de néfrons justamedulares (BETTS *et al.*, 2013).



Os componentes são (KRIZ; ELGER, 2019): néfrons; ductos coletores e rede de microvasculatura.

### 2.1.2. Néfrons

Um néfron (Figura 3) consiste em um corpúsculo renal (glomérulo) circundado pela cápsula de Bowman, conectado a um túbulo complicado e torcido que finalmente drena em um ducto coletor. A parte tubular do néfron consiste em um túbulo proximal e um túbulo distal conectados por uma alça de Henle (KRIZ; ELGER, 2019).



**Figura 3:** Desenho esquemático de um néfron com sistema vascular.  
Fonte: Jmarchn (2022).

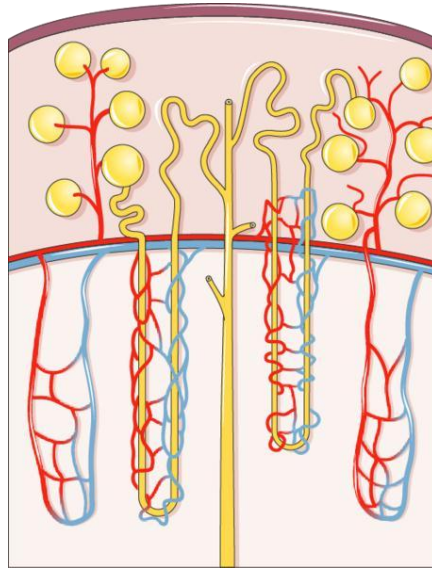
O rim dos seres humanos contém cerca de 1 milhão de néfrons, embora esse número varie consideravelmente. O número de néfrons já está estabelecido durante o desenvolvimento pré-natal, até 36 semanas; após o nascimento, novos néfrons não podem ser desenvolvidos e um néfron perdido não pode ser substituído (KRIZ; ELGER, 2019).

### 2.1.3. Ductos Coletores

Um ducto coletor é formado no córtex renal quando vários néfrons se unem. Ao entrar na medula interna, eles se fundem sucessivamente e finalmente se abrem como ductos papilares na pelve renal (KRIZ; ELGER, 2019).

### 2.1.4. Microvasculatura e fluxo sanguíneo renal

A artéria renal, após entrar no seio renal, se divide em artérias interlobares, que se estendem em direção ao córtex no espaço entre a parede da pelve (ou cálice) e o tecido cortical adjacente. As arteríolas aferentes fornecem sangue aos glomérulos, que são drenados por arteríolas eferentes (Figura 4) (KRIZ; ELGER, 2019).



**Figura 4:** Detalhe da microvasculatura renal.

Fonte: Servier medical art by Servie (2023).

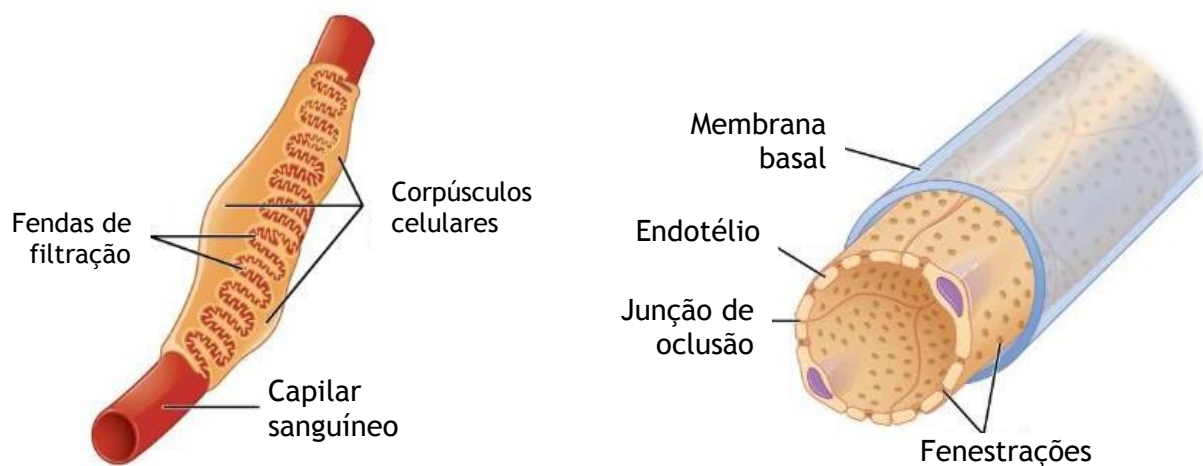
As veias intrarrenais acompanham as artérias. Os feixes vasculares representam um trocador de contracorrente entre o sangue que entra e o que sai da medula. Os fluxos não se encontram, portanto, o sangue que perfunde os túbulos da medula interna não perfunde, subsequentemente, os túbulos da faixa interna. No entanto, o sangue que retorna da medula interna ou da faixa interna depois perfunde os túbulos da faixa externa (KRIZ; ELGER, 2019). As artérias intrarrenais e as arteríolas aferentes e eferentes dos glomérulos são acompanhadas por fibras nervosas simpáticas e axônios terminais que representam os nervos eferentes do rim (KRIZ; ELGER, 2019).

### 2.1.5. Corpúsculo renal

O corpúsculo renal é composto por um tufo de capilares chamado glomérulo (figura 5A), que é em grande parte cercado pela cápsula de Bowman (glomerular). O glomérulo é uma rede capilar de alta pressão entre as arteríolas aferentes e eferentes.

A cápsula de Bowman envolve o glomérulo para formar uma luz onde captura e direciona o filtrado para o túbulo contorcido proximal. A parte mais externa da cápsula de Bowman, a camada parietal, é um epitélio simples e escamoso. Ela faz a transição para os capilares glomerulares em uma união íntima para formar a camada visceral da cápsula. Aqui, as células não são escamosas, mas células com formas únicas (podócitos) que estendem braços em forma de dedos (pedicelos) para cobrir os capilares glomerulares. Essas projeções se interdigitam para formar fendas de filtração, deixando pequenos espaços entre os dedos para formar uma peneira (EATON; POOLER, 2016).

A medida que o sangue passa pelo glomérulo, de 10 a 20 por cento do plasma filtra entre esses dedos semelhantes a uma peneira para ser capturado pela cápsula de Bowman e direcionado para o túbulo contorcido proximal.



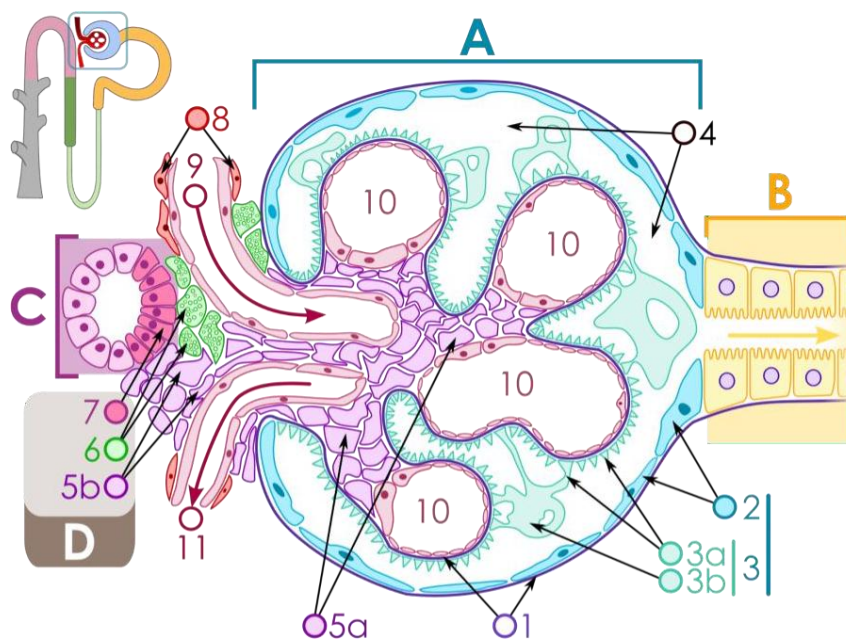
**Figura 5:** Capilar glomerular com três podócitos (A) e Capilar glomerular fenestrado. (B). Fonte: Betts *et al.* (2022).

Onde as fenestrações (janelas) (Figura 5B) nos capilares glomerulares correspondem aos espaços entre os "dedos" dos podócitos, a única coisa que separa o lúmen capilar e o lúmen da cápsula de Bowman é a sua membrana basal compartilhada (BETTS *et al.*, 2022).

Esses três recursos (o endotélio capilar, a membrana basal e as células epiteliais da cápsula de Bowman) compõem o que é conhecido como a membrana de filtração. Essa membrana permite o movimento muito rápido do filtrado do capilar para a cápsula por meio de poros que têm apenas 70 nm de diâmetro (BETTS *et al.*, 2022).

### 2.1.6. Mesângio

Dentro do tufo glomerular, existem três tipos principais de células, todos em contato próximo com a membrana basal glomerular: células mesangiais, células endoteliais e podócitos. As células mesangiais (Figura 6) possuem grande variedade de receptores, incluindo aqueles para angiotensina II (Ang II), vasopressina, fator natriurético atrial, prostaglandinas, fator de crescimento transformador B (TGF- $\beta$ ) e outros fatores de crescimento (fator de crescimento derivado de plaquetas [PDGF], fator de crescimento epidérmico [EGF], fator de crescimento de tecido conectivo [CTGF]) (KRIZ; ELGER, 2019).



- |   |   |
|---|---|
| A - Glomérulo                                       | 4. Espaço de Bowman (espaço urinário)             |
| B - Túbulo contornado proximal                      | 5a. Mesângio - célula intraglomerular             |
| C - Túbulo contornado distal                        | 5b. Mesângio - célula extraglomerular             |
| D - Aparelho justaglomerular                        | 6. Células granulares (células justaglomerulares) |
| 1. Membrana basal glomerular                        | 7. Mácula densa                                   |
| 2. Folha parietal da cápsula de Bowman              | 8. Miócitos (músculo liso)                        |
| 3. Folha visceral da cápsula de Bowman              | 9. Arteríola aferente                             |
| 3a. Pedicelos (processos pediculados dos podócitos) | 10. Capilares glomerulares                        |
| 3b. Podócito  | 11. Arteríola eferente                            |

**Figura 6:** Esquema da estrutura do glomérulo renal. Fonte: Komorniczak (2009).

### 2.1.7. Podócitos

O epitélio visceral da cápsula de Bowman é composto por células altamente diferenciadas, os podócitos (figura 6). Os podócitos diferenciados são incapazes de se

replicar; portanto, os podócitos perdidos não podem ser substituídos em adultos. Todos os esforços da última década para encontrar células progenitoras que pudessem migrar para o tufo e substituir os podócitos perdidos fracassaram.

Os corpos das células dão origem a processos primários que se dividem em processos pediculares que se fixam às células aos capilares, ou seja, à membrana basal glomerular. Processos pediculares esporádicos também podem surgir diretamente do corpo da célula. Os processos pediculares de podócitos vizinhos regularmente se interdigitam, deixando fendas sinuosas (fendas de filtração) entre eles que são unidas por uma estrutura extracelular complexa, o diafragma de fenda, que pode ser visto como uma junção de aderência modificada. (KRIZ; ELGER, 2019).

A conexão junção dos processos pediculares dos podócitos pelo diafragma de fenda, que cruza as fendas de filtração, é complexa e única. As fendas de filtração têm uma largura constante de aproximadamente 30 a 40 nm; portanto, o diafragma de fenda precisa conectar os processos pediculares por uma distância considerável. Os podócitos contêm uma grande variedade de receptores de superfície e canais iônicos, muitos dos quais se acumulam próximos ao diafragma de fenda (KRIZ; ELGER, 2019).

Eles incluem receptores para a sinalização do monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), estimulada pelos peptídeos natriuréticos (peptídeo natriurético atrial [ANP], peptídeo natriurético cerebral [BNP] e peptídeo natriurético tipo C [CNP]) e óxido nítrico; receptores para a sinalização do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) estimulada pela prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), dopamina, fator de crescimento endotelial vascular, isoproterenol, hormônio da paratireoide (PTH), peptídeo relacionado ao PTH; e receptores para a sinalização do Ca<sup>2+</sup> estimulada por numerosos ligantes, incluindo angiotensina II, acetilcolina, prostaglandina F<sub>2</sub> (PGF<sub>2</sub>), vasopressina de arginina (AVP), adenosina trifosfato (ATP), endotelina e histamina (KRIZ; ELGER, 2019).

Por outro lado, os podócitos, por meio de sinalização parácrina e autócrina, regulam a interação com as células endoteliais e mesangiais; durante o desenvolvimento, eles são responsáveis por construir um glomérulo. O fator de crescimento endotelial vascular, angiopoietinas e o fator de crescimento derivado de plaquetas, entre outros, são de crucial importância para a manutenção homeostática do tufo (KRIZ; ELGER, 2019).

### 3. A FUNÇÃO E MANUTENÇÃO DA BARREIRA DE FILTRAÇÃO

A maioria das doenças glomerulares começa no glomérulo, começando com a quebra da barreira de filtração. É amplamente aceito que as forças físicas associadas à filtração representam desafios cruciais que explicam a quebra; elas incluem a pressão de filtração e o fluxo de filtrado (KRIZ; ELGER, 2019).

As fenestrações impedem a filtração de células sanguíneas ou proteínas grandes, mas permitem que a maioria dos outros constituintes passe. Essas substâncias atravessam facilmente se tiverem menos de 4 nm de tamanho, e a maioria passa livremente até 8 nm de tamanho (BETTS *et al.*, 2022).

Um fator adicional que afeta a capacidade das substâncias de atravessar essa barreira é sua carga elétrica. As proteínas associadas a esses poros têm carga negativa, então elas tendem a repelir substâncias carregadas negativamente e permitir que substâncias carregadas positivamente passem mais facilmente (BETTS *et al.*, 2022).

A membrana basal impede a filtração de proteínas de tamanho médio a grande, como as globulinas. Também existem células mesangiais na membrana de filtração que podem contrair para ajudar a regular a taxa de filtração do glomérulo (BETTS *et al.*, 2022).

No geral, a filtração é regulada pelas fenestrações nas células endoteliais capilares, pelos podócitos com fendas de filtração, pela carga da membrana e pela membrana basal entre as células capilares. O resultado é a criação de um filtrado que não contém células ou proteínas grandes e tem uma leve predominância de substâncias carregadas positivamente (BETTS *et al.*, 2022).

#### 3.1. Pressão de filtração e expansão de volume intraluminal

Tradicionalmente, os gradientes de pressão hidrostática transmural (a diferença de pressão entre a força intraluminal, que age para expandir os vasos, e as pressões externas, que as os comprimem) elevada necessários para a filtração têm sido considerados o principal desafio para a barreira de filtração (KRIZ; ELGER, 2019).

A membrana basal glomerular é uma membrana elástica que se expande ou contrai em área de superfície com o aumento ou diminuição da pressão hidrostática transmural,



respectivamente. Sua expansão diminui com o aumento da pressão e é limitada (KRIZ; ELGER, 2019).

A expansão da membrana basal glomerular proporciona o aumento imediato coordenado da cobertura pelos processos pediculares interdigitados; portanto, os processos pediculares e o diafragma de fenda devem aumentar correspondentemente (e vice-versa quando a pressão diminui) (KRIZ; ELGER, 2019).

### 3.2. Fluxo do filtrado e tensão de cisalhamento

O fluxo do filtrado através da barreira de filtração representa de longe o maior fluxo de fluido extravascular no corpo. Consiste na saída dos capilares glomerulares, através da membrana basal glomerular, e para o espaço de Bowman. Essa última etapa cria um problema: ao contrário da saída do filtrado dos capilares, onde o fluxo pressiona o endotélio contra a membrana basal, sua entrada no espaço de Bowman tende a separar os podócitos da membrana basal glomerular. A percepção de que a principal maneira de perder podócitos em doenças é por descolamento trouxe a discussão sobre a tensão de cisalhamento criada pelo fluxo do filtrado (KRIZ; ELGER, 2019).

A intensidade da tensão de cisalhamento depende da taxa de fluxo e da geometria do canal; quanto mais estreito o canal ou mais alta a velocidade do fluxo, maior é a tensão de cisalhamento (KRIZ; ELGER, 2019).

### 3.3. Aparelho justaglomerular

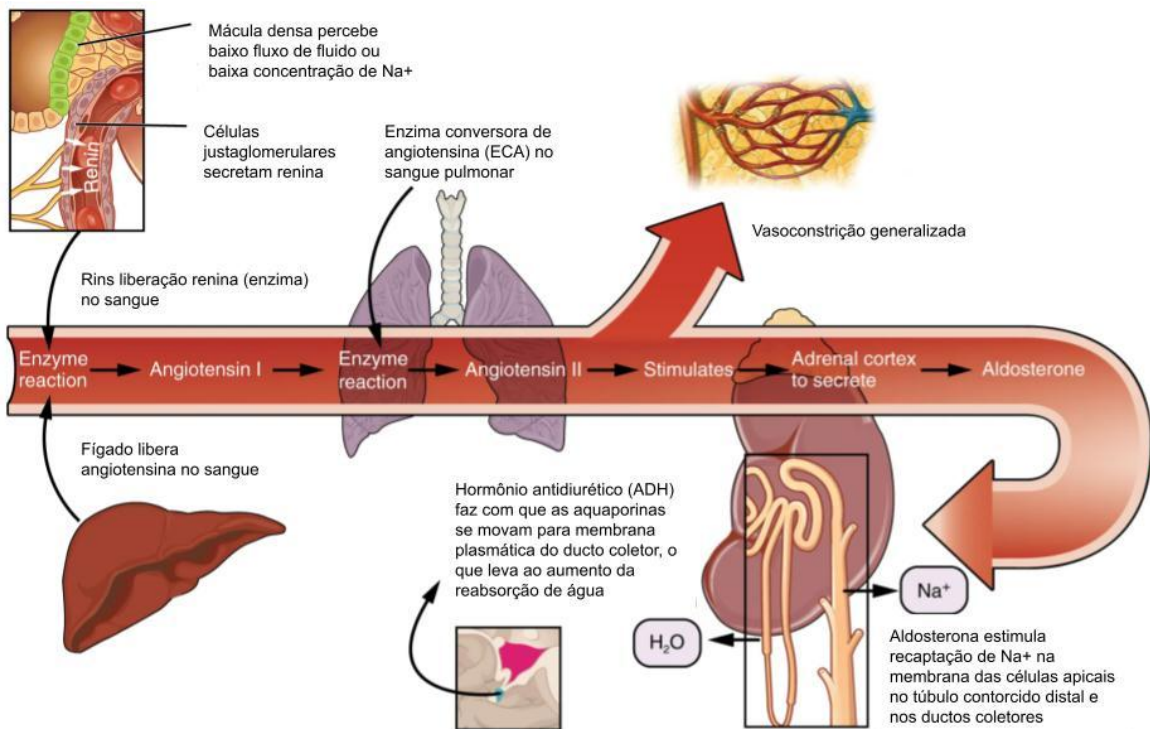
Logo fora da cápsula de Bowman e do glomérulo encontra-se o aparelho justaglomerular (figura 6). Na junção onde as arteríolas aferentes e eferentes entram e saem da cápsula de Bowman, a parte inicial do túbulo contorcido distal entra em contato direto com as arteríolas. A parede do túbulo contorcido distal nesse ponto forma uma parte do aparelho justaglomerular conhecida como mácula densa. Este grupo de células epiteliais cúbicas monitora a composição do fluido que flui pelo túbulo contorcido distal. Em resposta à concentração de  $\text{Na}^+$  no fluido que passa por elas, essas células liberam sinais parácrinos. Elas também têm um único cílio não móvel que responde à taxa de movimento do fluido no túbulo. Os sinais parácrinos liberados em resposta a mudanças na taxa de fluxo e concentração de  $\text{Na}^+$  são o trifosfato de adenosina (ATP) e a adenosina (BETTS *et al.*, 2022).

Um segundo tipo de célula neste aparato é a célula justaglomerular. Esta é uma célula muscular lisa modificada revestindo a arteríola aferente que pode contrair ou relaxar em resposta ao ATP ou adenosina liberados pela mácula densa. Essa contração e relaxamento regulam o fluxo sanguíneo para o glomérulo (BETTS *et al.*, 2022).

Se a osmolaridade do filtrado estiver muito alta (hiperosmótica), as células justaglomerulares se contraem, diminuindo a taxa de filtração glomerular (TFG) para que menos plasma seja filtrado, levando a uma formação de urina menor e maior retenção de líquidos. Isso diminuirá eventualmente a osmolaridade do sangue em direção à normalidade fisiológica. Se a osmolaridade do filtrado estiver muito baixa, as células justaglomerulares relaxam, aumentando a TFG e aumentando a perda de água na urina, fazendo com que a osmolaridade sanguínea aumente (BETTS *et al.*, 2022).

Em outras palavras, quando a osmolaridade aumenta, a filtração e a formação de urina diminuem e a água é retida. Quando a osmolaridade diminui, a filtração e a formação de urina aumentam e a água é perdida pela urina. O resultado líquido dessas ações opostas é manter a taxa de filtração relativamente constante (BETTS *et al.*, 2022).

Uma segunda função das células da mácula densa é regular a liberação de renina das células justaglomerulares da arteríola aferente (Figura 7).



**Figura 7:** Conversão de angiotensina I em angiotensina II. Fonte: Betts *et al.* (2022).

A renina ativa é uma proteína composta por 304 aminoácidos que cliva vários aminoácidos da angiotensinogênese para produzir angiotensina I (BETTS *et al.*, 2022).

A angiotensina I não é biologicamente ativa até ser convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina (ECA) dos pulmões. A angiotensina II é um vasoconstritor sistêmico que ajuda a regular a pressão sanguínea, aumentando-a. A angiotensina II também estimula a liberação do hormônio esteróide aldosterona do córtex adrenal. A aldosterona estimula a reabsorção de Na<sup>+</sup> pelo rim, o que também resulta na retenção de água e aumento da pressão sanguínea (BETTS *et al.*, 2022).

## 4. TÚBULOS RENAIIS

### 4.1. Túbulo Contorcido Proximal

O fluido filtrado coletado pela cápsula de Bowman entra no Túbulo Contorcido Proximal. Ele é chamado de contorcido devido ao seu trajeto tortuoso. Células cúbicas simples formam este túbulo com microvilosidades proeminentes na superfície luminal, formando uma borda em escova. Essas microvilosidades criam uma grande área de superfície para maximizar a absorção e secreção de solutos ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , glicose, etc.), a função mais essencial desta porção do néfron. Essas células transportam ativamente íons através de suas membranas, então possuem uma alta concentração de mitocôndrias para produzir ATP suficiente (BETTS *et al.*, 2022).

### 4.2. Alça de Henle

As porções descendente e ascendente da alça de Henle (às vezes referida como alça do néfron) são, é claro, apenas continuções do mesmo túbulo. Elas correm adjacentes e paralelas uma à outra depois de fazerem uma curva em forma de gancho no ponto mais profundo de sua descida. A porção descendente da alça de Henle consiste em uma parte curta, espessa e uma parte longa e fina, enquanto a porção ascendente consiste em uma parte curta e fina seguida por uma parte longa e espessa. A porção espessa descendente consiste em um epitélio cúbico simples semelhante ao do túbulo contorcido proximal. As porções finas descendente e ascendente consistem em um epitélio simples escamoso. Como você verá mais tarde, essas são diferenças importantes, já que diferentes partes da alça têm diferentes permeabilidades para solutos e água. A porção espessa ascendente consiste em um epitélio cúbico simples semelhante ao do túbulo contorcido distal (BETTS *et al.*, 2022).

### 4.3. Túbulo Contorcido Distal (TCD)

O túbulo contorcido distal, assim como o túbulo contorcido proximal, é muito tortuoso e formado por epitélio cúbico simples, mas é mais curto que o túbulo contorcido proximal. Essas células não são tão ativas quanto as do túbulo contorcido proximal; portanto, há menos microvilosidades na superfície apical. No entanto, essas células

também devem bombear íons contra seu gradiente de concentração, então você encontrará um grande número de mitocôndrias, embora menos do que no túbulo contorcido proximal (BETTS *et al.*, 2022).

#### 4.4. Túbulos coletores

Os túbulos coletores estão em continuidade com o néfron, mas não fazem parte tecnicamente dele. Na verdade, cada ducto coleta filtrado de vários néfrons para modificação final.

Os túbulos coletores se fundem à medida que descem mais profundamente na medula para formar cerca de 30 túbulos coletores terminais, que se esvaziam em uma papila. Eles são revestidos com epitélio simples escamoso com receptores para o hormônio antidiurético. Quando estimuladas pelo hormônio antidiurético, essas células inserem proteínas de canal aquaporina em suas membranas, que, como o nome sugere, permitem que a água passe do lúmen do ducto através das células e para os espaços intersticiais para ser recuperada pela vasa recta.

Esse processo permite a recuperação de grandes quantidades de água do filtrado de volta para o sangue. Na ausência de hormônio antidiurético (ADH), esses canais não são inseridos, resultando na excreção de água na forma de urina diluída. A maioria, senão todas, as células do corpo contém moléculas de aquaporina, cujos canais são tão pequenos que apenas a água pode passar. Pelo menos 10 tipos de aquaporinas são conhecidas em seres humanos, e seis delas são encontradas nos rins. A função de todas as aquaporinas é permitir o movimento da água através da membrana celular rica em lipídios e hidrofóbica (BETTS *et al.*, 2022).

## 5. CARACTERÍSTICAS DA URINA

O sistema urinário tem a capacidade de filtrar o sangue por meio de cerca de 2 a 3 milhões de tufo de capilares especializados - os glomérulos - distribuídos mais ou menos igualmente entre os dois rins.

Como os glomérulos filtram o sangue principalmente com base no tamanho das partículas, elementos grandes como células sanguíneas, plaquetas, anticorpos e albumina são excluídos. O glomérulo é a primeira parte do néfron, que continua então como uma estrutura tubular altamente especializada responsável pela composição final da urina.

Todos os outros solutos, como íons, aminoácidos, vitaminas e resíduos, são filtrados para criar uma composição de filtrado muito semelhante ao plasma. Os glomérulos criam cerca de 200 litros desse filtrado todos os dias, no entanto, você excreta menos de dois litros de resíduos que você chama de urina (BETTS *et al.*, 2022).

A urinálise muitas vezes fornece pistas sobre doenças renais. Normalmente, apenas traços de proteína são encontrados na urina, e quando quantidades maiores são encontradas, é provável que haja dano nos glomérulos. Quantidades anormalmente grandes de urina podem indicar doenças como diabetes mellitus ou tumores hipotalâmicos que causam diabetes insípido (BETTS *et al.*, 2022).

O "heme" da hemoglobina é convertido pelo fígado em formas solúveis em água que podem ser excretadas na bile e indiretamente na urina. Esse pigmento amarelo é o urocromo (BETTS *et al.*, 2022).

A faixa normal é de um a dois litros por dia (Tabela 1). Os rins devem produzir um volume mínimo de urina de cerca de 500 mL/dia para eliminar os resíduos do corpo. A produção abaixo deste nível pode ser causada por desidratação grave ou doença renal e é chamada de oligúria. A virtual ausência de produção de urina é chamada de anúria. A produção excessiva de urina é a poliúria, que pode ser devida a diabetes mellitus ou diabetes insipidus (BETTS *et al.*, 2022).

**Tabela 1:** Relação entre o volume urinário, termo correspondente e possíveis causas.

Volume	Volume	Causas
Normal	1-2 L/dia	-
Poliúria	>2.5 L/dia	Diabetes mellitus; diabetes insipidus; excesso de cafeína ou álcool; doença renal; alguns medicamentos, como os diuréticos; anemia falciforme; excesso de ingestão hídrica.
Oligúria	300-500 mL/dia	Desidratação; perda sanguínea; diarreia; choque cardiogênico; doença renal; próstata aumentada.
Anúria	<50 mL/dia	Falência renal; obstrução causada por litíase renal ou tumor; próstata aumentada.

Fonte: Betts *et al.* (2022).

Células não são normalmente encontradas na urina. A presença de leucócitos pode indicar uma infecção do trato urinário. A esterase de leucócitos é liberada pelos



leucócitos; se detectada na urina, pode ser considerada uma evidência indireta de uma infecção do trato urinário (BETTS *et al.*, 2022).

Proteínas normalmente não deixam os capilares glomerulares, então apenas pequenas quantidades de proteína devem ser encontradas na urina, aproximadamente 10 mg/100 mL em uma amostra aleatória. Se uma quantidade excessiva de proteína for detectada na urina, geralmente significa que o glomérulo está danificado e permitindo que a proteína "vaze" para o filtrado (BETTS *et al.*, 2022).

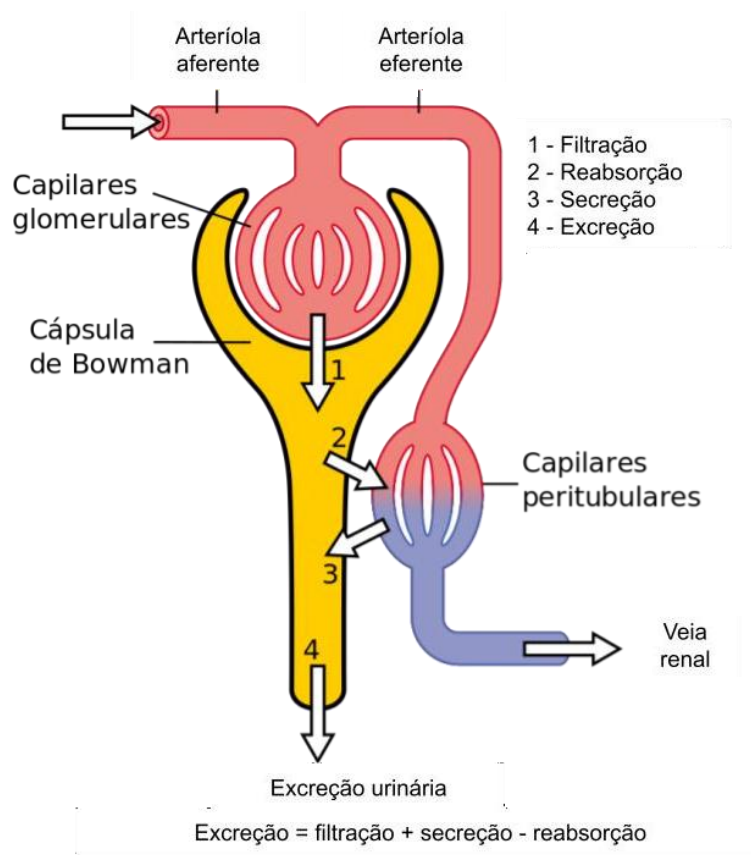
Cetonas são produtos secundários do metabolismo de gorduras. A presença de cetonas na urina sugere que o corpo está usando gordura como fonte de energia em preferência à glicose. No diabetes mellitus, quando não há insulina suficiente (diabetes mellitus tipo I) ou devido à resistência à insulina (diabetes mellitus tipo II), há bastante glicose, mas sem a ação da insulina, as células não podem absorvê-la, então ela permanece na corrente sanguínea. Em vez disso, as células são forçadas a usar gordura como fonte de energia, e a gordura consumida a esse nível produz cetonas em excesso como subprodutos. Essas cetonas em excesso aparecerão na urina. As cetonas também podem aparecer se houver uma deficiência severa de proteínas ou carboidratos na dieta (BETTS *et al.*, 2022).

Nitratos ( $\text{NO}_3^-$ ) ocorrem normalmente na urina. Bactérias gram-negativas metabolizam nitrato em nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ), e sua presença na urina é evidência indireta de infecção (BETTS *et al.*, 2022).

Não deve haver sangue na urina. Às vezes, pode aparecer em amostras de urina como resultado de contaminação menstrual, mas isso não é uma condição anormal (BETTS *et al.*, 2022).

## 6. PROCESSOS EXCRETORES RENAIIS BÁSICOS

Na Figura 8 e Tabela 2 você pode encontrar um desenho esquemático sobre os processos excretórios renais básicos e os conceitos relacionados.



**Figura 8:** Processos excretórios renais básicos. Fonte: Madhero88 (2016).

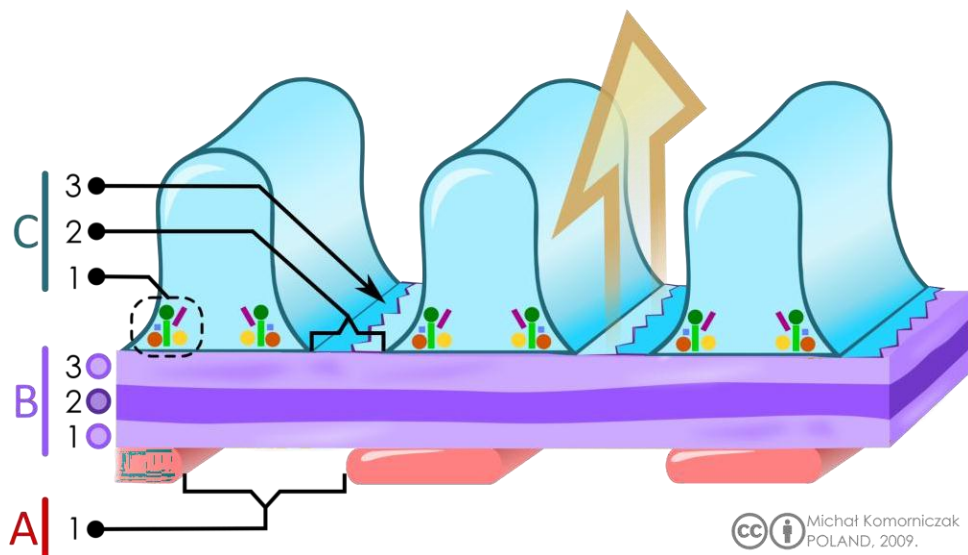
### 6.1. Filtração glomerular

A formação da urina começa com a filtração glomerular (figura 8), o fluxo de líquido dos capilares glomerulares para dentro da cápsula de Bowman. O filtrado glomerular (i.e., o líquido que está dentro da cápsula de Bowman) assemelha-se muito ao plasma sanguíneo, porém contém uma quantidade muito pequena de proteínas totais, visto que as grandes proteínas plasmáticas, como a albumina e as globulinas, são praticamente excluídas de sua passagem através da barreira de filtração (EATON; POOLER, 2016).

**Tabela 2:** Termos relacionados à depuração renal e seus conceitos.

Termo	Conceito
Filtração	é o processo pelo qual a água e os solutos do sangue deixam o sistema vascular através da barreira de filtração e entram no espaço de Bowman.
Secreção	é o processo de transporte de substâncias do citosol das células epiteliais que formam as paredes do néfron para a luz tubular. As substâncias secretadas podem surgir por síntese dentro das próprias células epiteliais ou, mais frequentemente, provêm do interstício renal circundante e atravessam a camada epitelial.
Reabsorção	é o processo de movimento de substâncias da luz tubular para o interstício circundante. Na maioria dos casos, as substâncias reabsorvidas movem-se, em seguida, para os vasos sanguíneos circundantes, de modo que o termo reabsorção implica um processo em duas etapas de remoção da luz tubular, seguida de movimento para dentro do sangue.
Excreção	refere-se à eliminação de substâncias do organismo (i.e., a substância presente na urina final produzida pelos rins).

O líquido filtrado deve passar através de uma barreira de filtração glomerular de três camadas, como ilustrado na Figura 9.



**Figura 9:** Esquema da barreira de filtração (sangue-urina) no rim. Legenda: A. Células endoteliais do glomérulo: 1. poro (fenestra); B. Membrana basal glomerular: 1. lâmina rara interna 2. lâmina densa 3. lâmina rara externa; C. Podócitos: 1. proteína enzimática e estrutural 2. fenda de filtração 3. diafragma. Fonte: KOMORNICZAK (2008).

- A primeira camada, constituída pelas células endoteliais dos capilares, é perfurada por numerosas fenestras amplas ("janelas"), de modo semelhante a uma fatia de queijo suíço, que ocupa cerca de 10% da área de superfície endotelial. Elas são livremente permeáveis a qualquer substância no sangue, exceto células e plaquetas.
- A camada média, a membrana basal dos capilares, consiste em uma malha acelular semelhante ao gel, composta de glicoproteínas e proteoglicanos, com uma estrutura semelhante a uma esponja de cozinha.
- A terceira camada consiste em células epiteliais (podócitos) que circundam os capilares e repousam sobre a membrana basal capilar.

As células mesangiais, que preenchem os espaços entre os capilares, têm propriedades contráteis e podem alterar a área superficial capilar disponível para a filtração (BAILEY; UNWIN, 2019).

Os diafragmas de fenda provavelmente constituem a principal barreira de filtração, embora o endotélio (ao impedir a passagem de células sanguíneas) e a membrana basal também contribuam. A integridade dos diafragmas é fundamental para impedir o extravasamento excessivo das proteínas plasmáticas (albumina). Algumas doenças com perda de proteínas estão associadas a uma estrutura anormal dos diafragmas em fenda (EATON; POOLER, 2016).

## 7. AUTO REGULAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR E DO FLUXO SANGUÍNEO RENAL

Os rins são muito eficazes em regular a taxa de fluxo sanguíneo em uma ampla faixa de pressões sanguíneas. Sua pressão sanguínea diminuirá quando você estiver relaxado ou dormindo. Aumentará quando estiver se exercitando. No entanto, apesar dessas mudanças, a taxa de filtração nos rins mudará muito pouco. Isso ocorre devido a dois mecanismos autorregulatórios internos que operam sem influência externa: o mecanismo miogênico e o mecanismo de feedback tubuloglomerular (BETTS *et al.*, 2022).

É importante que os rins mantenham a TFG dentro de uma faixa limitada. Se a TFG for demasiado baixa, haverá uma excreção insuficiente de substâncias de degradação, ao passo que, se a TFG for excessivamente alta, isso irá superar a capacidade dos túbulos de reabsorver água e sal. Na maior parte do tempo, isso significa manter a TFG relativamente constante na presença de fatores capazes de modificá-la. Entre os fatores que tendem a modificar a TFG, o mais importante é a pressão arterial renal. No rim saudável, a pressão arterial renal é praticamente igual à pressão arterial sistêmica. Essa pressão não é, de modo algum, constante. Seu efeito potencial sobre a TFG é tão pronunciado que a excreção urinária tende a variar de modo amplo com variações normais diárias da pressão arterial (EATON; POOLER, 2016).

Além disso, a pressão vascular nos capilares glomerulares de paredes finas é mais alta do que nos capilares no restante do corpo, e, em consequência, ocorre lesão hipertensiva se essa pressão for excessivamente alta. Para proteger os capilares glomerulares dos danos hipertensivos e para preservar uma TFG adequada com diferentes valores de pressão arterial, as alterações na TFG e no fluxo sanguíneo renal são minimizadas por diversos mecanismos que, em seu conjunto, são conhecidos como autorregulação (EATON; POOLER, 2016).

### 7.1. Mecanismo Miogênico da Arteriola

O mecanismo miogênico que regula o fluxo sanguíneo nos rins depende de uma característica compartilhada pela maioria das células musculares lisas do corpo. Quando você estica uma célula muscular lisa, ela se contrai; quando você pára de esticá-la, ela relaxa, restaurando seu comprimento de repouso. Esse mecanismo funciona na arteriola

aferente que supre o glomérulo. Quando a pressão sanguínea aumenta, as células musculares lisas na parede da arteríola são esticadas e respondem contraindo-se para resistir à pressão, resultando em pouca alteração no fluxo. Quando a pressão sanguínea cai, as mesmas células musculares lisas relaxam para diminuir a resistência, permitindo um fluxo contínuo e uniforme de sangue (BAILEY; UNWIN, 2019).

## 7.2. Feedback Tubuloglomerular

O mecanismo de feedback tubuloglomerular envolve o Aparato Justaglomerular (AJG) e um mecanismo de sinalização parácrina que utiliza ATP, adenosina e óxido nítrico (NO). Esse mecanismo estimula a contração ou o relaxamento das células musculares lisas da arteríola aferente. Lembre-se de que o Túbulo Contorcido Distal está em contato íntimo com as arteríolas aferente e eferente do glomérulo (BAILEY; UNWIN, 2019).

Células especializadas da mácula densa nesse segmento do túbulo respondem às mudanças na taxa de fluxo de líquido e na concentração de Na<sup>+</sup>. À medida que a TFG aumenta, há menos tempo para que o NaCl seja reabsorvido no Túbulo Contorcido Proximal, resultando em maior osmolaridade no filtrado. O aumento do movimento do líquido desvia mais fortemente os cílios não-movéis nas células da mácula densa (BAILEY; UNWIN, 2019).

Essa maior osmolaridade da urina em formação e a maior taxa de fluxo dentro do TCD ativam as células da mácula densa a responder liberando ATP e adenosina (um metabólito do ATP). ATP e adenosina atuam localmente como fatores parácrinos para estimular as células justaglomerulares miogênicas da arteríola aferente a contrair, desacelerando o fluxo sanguíneo e reduzindo a TFG (BAILEY; UNWIN, 2019).

Por outro lado, quando a TFG diminui, menos Na<sup>+</sup> está presente na urina em formação, e a maior parte será reabsorvida antes de atingir a mácula densa, o que resultará na diminuição de ATP e adenosina, permitindo que a arteríola aferente se dilate e aumente a TFG. O NO tem o efeito oposto, relaxando a arteríola aferente ao mesmo tempo em que ATP e adenosina a estão estimulando a contrair. Portanto, o NO ajusta os efeitos da adenosina e do ATP na TFG (BAILEY; UNWIN, 2019).

### 7.3. Nervos Renais Simpáticos

Reduções na pressão arterial e/ou na pressão venosa central resultam na redução da sinalização aferente dos barorreceptores arteriais e dos receptores de volume atrial, o que desencadeia um aumento reflexo na descarga nervosa simpática renal. Isso reduz a excreção urinária de Na<sup>+</sup> de pelo menos três maneiras: (1) constrição das arteríolas glomerulares aferentes e eferentes (predominantemente aferentes), reduzindo assim diretamente o fluxo sanguíneo renal (RBF) e a taxa de filtração glomerular (TFG) e indiretamente reduzindo a pressão hidrostática intracapilar renal (RIHP); (2) estimulação direta da reabsorção de Na<sup>+</sup> no túbulo proximal e no segmento espesso da alça de Henle; e (3) estimulação da secreção de renina pelas células das arteríolas aferentes (BAILEY; UNWIN, 2019).

### 7.4. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (figura 7) é central para o controle do volume de fluido extracelular e da pressão arterial. A renina é sintetizada e armazenada em células especializadas das arteríolas aferentes que fazem parte do aparelho justaglomerular e é liberada na circulação em resposta a (1) aumento da descarga nervosa simpática renal, (2) redução do estiramento da arteríola aferente após uma redução na pressão de perfusão renal e (3) redução da entrega de NaCl à região da mácula densa do néfron (BAILEY; UNWIN, 2019).

### 7.5. Eicosanoides

Os eicosanoides são uma família de metabólitos do ácido araquidônico (AA) produzidos enzimaticamente por três sistemas: ciclo-oxigenase, com duas isoformas, COX-1 e COX-2, ambas expressas no rim; citocromo P-450 (CYP-450); e lipoxigenase. Os principais eicosanoides renais produzidos pelo sistema COX são as prostaglandinas E2 (PGE2) e I2 (PGI2), ambas vasodilatadoras renais e que amortecem os efeitos de agentes vasoconstritores renais (por exemplo, Ang II, norepinefrina) e do vasoconstritor tromboxano A2. Em circunstâncias normais, a PGE2 e a PGI2 têm efeitos mínimos na hemodinâmica renal, mas durante situações de estresse, como hipovolemia, elas ajudam a proteger o rim de mudanças funcionais excessivas. Consequentemente, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que são inibidores da COX, podem causar quedas



significativas na TFG. A PGE2 também possui efeitos tubulares, inibindo a reabsorção de Na<sup>+</sup> no segmento espesso da alça de Henle, bem como a reabsorção de Na<sup>+</sup> e água no ducto coletor (DC). A ação da PGE2 no segmento espesso da alça de Henle, juntamente com um efeito dilatador sobre os pericitos da vasa recta, é outro mecanismo de regulação parácrina que ajuda a proteger a medula renal da hipóxia. Isso pode explicar por que a inibição da COX-2 pode reduzir o fluxo sanguíneo medular e causar apoptose de células intersticiais medulares (BAILEY; UNWIN, 2019).

## 8. FILTRABILIDADE DE SUBSTÂNCIAS PELOS RINS

A filtração é determinada principalmente pelo tamanho molecular e forma da solução filtrada e, em menor medida, pela sua carga elétrica. O limite de tamanho não é absoluto, com a resistência à filtração começando em um raio molecular efetivo um pouco abaixo de 2 nm, enquanto substâncias com um raio efetivo de cerca de 4 nm ou maior não são filtradas de todo. As fenestrações entre as células endoteliais capilares têm um diâmetro de 50 a 100 nm. Os processos dos podócitos têm fendas - fendas de filtração - com um diâmetro de 30 a 40 nm. As fendas de filtração são conectadas pelas membranas das fendas (ou diafragma de fenda), que também são penetradas por pequenos poros (BAILEY; UNWIN, 2019). Para maior simplicidade, usamos o peso molecular como referência de tamanho; na realidade, é o raio molecular e o formato que são de importância crítica (EATON; POOLER, 2016).

A barreira de filtração (figura 9) do corpúsculo renal não oferece qualquer obstáculo ao movimento de moléculas com peso molecular inferior a 7.000 Da (i.e., os solutos desse tamanho são livremente filtrados). Isso inclui todos os pequenos íons, a glicose, a ureia, os aminoácidos e muitos hormônios. A barreira de filtração exclui quase totalmente a albumina plasmática (com peso molecular de cerca de 66.000 Da) (EATON; POOLER, 2016).

A resistência à albumina plasmática não alcança 100%, e o filtrado glomerular contém quantidades extremamente pequenas de albumina, da ordem de 10 mg/L ou menos. Isso corresponde a apenas cerca de 0,02% da concentração plasmática de albumina, justificando o uso da expressão "quase isento de proteínas" (EATON; POOLER, 2016).

Algumas substâncias pequenas são parcialmente ou muito ligadas a grandes proteínas plasmáticas e, portanto, não estão livres para serem filtradas, embora as frações não ligadas possam facilmente atravessar a barreira de filtração. Isso inclui os hormônios hidrofóbicos - os esteroides e os hormônios da tireoide - e cerca de 40% do cálcio do sangue (EATON; POOLER, 2016).

Para moléculas com peso molecular que varia de 7.000 a 70.000 Da, (7 kDa ~ 70 kDa) a quantidade filtrada torna-se progressivamente menor à medida que a molécula se torna maior. Por conseguinte, muitos peptídeos e proteínas de pequeno e médio tamanho que normalmente estão presentes no plasma são, na realidade, filtrados em grau

significativo. Além disso, quando determinadas proteínas aparecem no plasma devido a alguma doença (p. ex., hemoglobina liberada das hemácias danificadas ou mioglobina liberada dos músculos lesionados), pode também ocorrer filtração considerável dessas proteínas (BAILEY; UNWIN, 2019).

A carga elétrica é a segunda variável que determina a filtrabilidade das macromoléculas. Para qualquer tamanho, as macromoléculas de carga negativa são filtradas em menor grau, enquanto as de carga positiva são filtradas em maior grau, em comparação com as moléculas neutras. Isso se deve ao fato de que as superfícies de todos os componentes da barreira de filtração (o revestimento celular do endotélio, a membrana basal e o revestimento celular dos diafragmas em fenda) contêm poliânions fixos, que repelem as macromoléculas de carga negativa durante a filtração (BAILEY; UNWIN, 2019).

Como quase todas as proteínas plasmáticas apresentam uma carga negativa efetiva, essa repulsão elétrica desempenha um papel restritivo muito importante, potencializando a resistência determinada exclusivamente pelo tamanho. Em outras palavras, se a albumina ou a barreira de filtração não tivessem carga elétrica, até mesmo a albumina seria filtrada em grau considerável (EATON; POOLER, 2016). Se essas cargas negativas fixas forem perdidas, como em algumas formas de doença glomerular precoce ou leve (por exemplo, doença de lesões mínimas), a filtrabilidade da albumina aumenta e a proteinúria ocorre (BAILEY; UNWIN, 2019).

É preciso ressaltar que as cargas negativas nas membranas de filtração atuam como resistência apenas às macromoléculas, e não aos ânions minerais ou aos ânions orgânicos de baixo peso molecular. Assim, os íons cloreto e bicarbonato, apesar de suas cargas negativas, são livremente filtrados (EATON; POOLER, 2016).

O filtrado contém principalmente íons inorgânicos e solutos orgânicos de baixo peso molecular, praticamente nas mesmas concentrações que no plasma. As substâncias que estão presentes no filtrado na mesma concentração que no plasma são denominadas substâncias livremente filtradas. Observe que livremente filtradas não significa todas filtradas. Significa apenas que a quantidade filtrada é exatamente proporcional à fração do volume plasmático que é filtrada. Muitos componentes de baixo peso molecular do sangue são livremente filtrados. Entre as substâncias mais comuns incluídas na categoria de livremente filtradas estão os íons sódio, potássio, cloreto e bicarbonato; as substâncias orgânicas sem carga elétrica, como a glicose e a ureia; os aminoácidos, e os peptídeos, como a insulina e o hormônio antidiurético (EATON; POOLER, 2016).

## 9. AVALIAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

O nível da taxa de filtração glomerular é amplamente aceito como o melhor índice geral da função renal na saúde e na doença. A diminuição da TFG está correlacionada com a diminuição de outras funções excretoras do rim, como a reabsorção e a secreção tubular, bem como com a diminuição das funções endócrinas e metabólicas do rim. A diminuição da TFG está fortemente associada às complicações da doença renal aguda e crônica (DRC), e a diminuição da TFG é um critério na definição e no estadiamento da DRC. Equações para estimar a TFG agora são recomendadas para uso de rotina na prática clínica, e a TFG estimada é rotineiramente relatada quando a creatinina sérica é medida (INKER; LEVEY, 2019).

### 9.1. Taxa de Filtração Glomerular

A TFG é o produto da taxa média de filtração de cada néfron, a unidade de filtração dos rins, multiplicada pelo número de néfrons em ambos os rins. O nível normal para a TFG é aproximadamente 130 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> para homens e 120 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> para mulheres, com considerável variação entre os indivíduos de acordo com idade, sexo, tamanho corporal, atividade física, dieta, farmacoterapia, hiperglicemia e estados fisiológicos como a gravidez. Para padronizar a TFG para diferenças no tamanho dos rins, que é proporcional ao tamanho corporal, a TFG é indexada para a área de superfície corporal (ASC), calculada a partir da altura e do peso, e é expressa por 1,73 m<sup>2</sup> de ASC, a ASC média de homens e mulheres jovens quando a indexação foi proposta na publicação histórica de John F. McIntosh et al. (1928), intitulada *Studies of urea excretion. III. The influence of body size on urea output*, publicada no *Journal of Clinical Investigation*. Nesta obra eles reportam que:

Our experience confirms that of Addis and his colleagues. More constant normal values are obtained if one substitute A (= surface area) in place of W in the clearance formulae. We have found it convenient to use as a unit the surface area 1.73 square meters, which is the mean of the areas of men and woman of 25, estimated from the adjusted medico-actuarial tables of Baldwin and Wood published by Fiske and Crawford (MCINTOSH; MÖLLER; VAN SLYKE, 1928).

Mesmo após o ajuste para ASC, a TFG é aproximadamente 8% maior em homens jovens do que em mulheres e diminui com a idade; a taxa média de declínio é aproximadamente 0,75 mL/min/ano após 40 anos de idade, mas a variação é ampla e as fontes de variação são mal compreendidas (INKER; LEVEY, 2019).

Durante a gravidez, a TFG aumenta cerca de 50% no primeiro trimestre e retorna ao normal imediatamente após o parto. A TFG apresenta uma variação diurna e é 10% mais baixa à meia-noite em comparação com a tarde. Em um indivíduo, a TFG é relativamente constante ao longo de intervalos curtos de tempo, mas varia consideravelmente entre as pessoas, mesmo após o ajuste para as variáveis conhecidas (INKER; LEVEY, 2019).

Reduções na TFG podem resultar de uma diminuição no número de néfrons ou na TFG de um único néfron devido a alterações fisiológicas ou hemodinâmicas. Um aumento na TFG de um único néfron causado pelo aumento da pressão capilar glomerular ou hipertrofia glomerular pode compensar a diminuição no número de néfrons; portanto, o nível de TFG pode não refletir a perda de néfrons. Como resultado, pode haver danos substanciais nos rins antes que a TFG diminua (INKER; LEVEY, 2019).

## 9.2. Medidas e estimativas para taxa de filtração glomerular

A TFG não pode ser medida diretamente em seres humanos. Em vez disso, ela é avaliada a partir de medidas de depuração ou níveis séricos de marcadores de filtração, solutos exógenos ou endógenos que são principalmente eliminados pela filtração glomerular. Tanto a TFG medida (TFG-m) quanto a TFG estimada (TFGe) estão associadas a erros sistemáticos e aleatórios (viés e imprecisão, respectivamente) em sua determinação e, portanto, podem diferir da "verdadeira TFG" (INKER; LEVEY, 2019).

O método clássico para a medição da TFG descrito por Homer Smith é a depuração urinária da inulina e permanece como referência (padrão ouro) em comparação com outros métodos de depuração e marcadores de filtração. No entanto, essa técnica é complexa na prática. Portanto, muitos métodos alternativos de depuração e marcadores de filtração são usados em centros clínicos e como ferramenta de pesquisa. Recentemente, foram desenvolvidos métodos para estimar a TFG a partir dos níveis séricos de marcadores endógenos de filtração, a fim de simplificar a avaliação da TFG sem a necessidade de administração de marcadores de filtração exógenos e sem a realização de medidas de depuração. Os princípios da estimativa da TFG são semelhantes em adultos e crianças (INKER; LEVEY, 2019).

Solutos com peso molecular inferior a aproximadamente 20.000 daltons e não ligados a proteínas plasmáticas são livremente filtrados pelos glomérulos e são candidatos a marcadores de filtração (INKER; LEVEY, 2019).

A TFG é usada em muitas decisões clínicas rotineiras e complexas como uma avaliação da função excretora dos rins para detectar e classificar a doença renal aguda (DRA) e a DRC, determinar a progressão da DRC, ajustar as doses de medicamentos, determinar o uso apropriado de testes diagnósticos e orientar as decisões de tratamento em torno das terapias de substituição renal. Equações estão disponíveis para estimar a TFG usando a creatinina sérica (CrS) e fazendo ajustes para sexo e idade, e sociedades profissionais em todo o mundo recomendam que as estimativas de TFG devem ser usadas em associação com a medição da CrS. Fontes de erro na estimativa da TFG a partir da concentração de CrS incluem condições não estáveis, determinantes não relacionados à TFG da CrS, erros de medição em TFG mais alta e interferências nos ensaios de creatinina. As estimativas de TFG são menos precisas em níveis mais altos de TFG do que em níveis mais baixos, e os profissionais de saúde devem estar cientes das ressalvas de qualquer equação de estimativa que possam influenciar a precisão em uma pessoa individual (KDIGO, 2023).

### 9.3. Medições de Depuração (ou *clearance*)

#### 9.3.1. Conceito de Depuração

A depuração de uma substância é definida como o volume de plasma eliminado de um marcador por unidade de tempo. A depuração é um volume de plasma "limpo" por unidade de tempo (mL/min), não a quantidade de soluto excretada na urina por unidade de tempo (mg/min). Por exemplo, um *clearance* de 40 mL/min significa que 40 mL de plasma são necessários para fornecer a ureia perdida na urina a cada minuto (KIBBLE, 2020).

Os produtos de degradação metabólicos, as substâncias ingeridas e o excesso de água e de sal são constantemente removidos do organismo (depurados) por diversos meios, incluindo eliminação na urina e nas fezes, transformação bioquímica no fígado e, no caso de substâncias voláteis, exalação. A depuração renal significa a remoção da substância do plasma e sua excreção na urina (EATON; POOLER, 2016).

A depuração não representa um volume real; em vez disso, é um volume virtual de plasma que é completamente limpo da substância por unidade de tempo. O valor da depuração está relacionado à eficiência da eliminação: quanto maior a eficiência da eliminação, maior a depuração. A depuração da substância  $x$  é a soma da depuração urinária e da depuração extrarrenal; para substâncias que são eliminadas por vias renais e extrarrenais, a depuração plasmática excede a depuração urinária. Por convenção, nos referimos à concentração no plasma ao discutir princípios fisiológicos e ao soro ao discutir medidas clínicas. Na prática, as medidas laboratoriais de marcadores de filtração glomerular são semelhantes no plasma e no soro e geralmente são chamadas de concentrações séricas (INKER; LEVEY, 2019).

Os significados da depuração geral e renal são ilustrados comparando-se como o organismo processa duas substâncias com nomes bem semelhantes, porém com propriedades muito diferentes: a inulina e a insulina. A insulina é o hormônio pancreático envolvido na regulação da glicemia. Trata-se de uma proteína com peso molecular de 5,8 kDa e pequena o bastante para ser livremente filtrada pelo glomérulo. Uma vez no espaço de Bowman, ela move-se com todas as outras substâncias filtradas para o túbulo contorcido proximal, onde é captada, em grande parte, por endocitose e degradada em seus aminoácidos constituintes. Muito pouca insulina escapa dessa captação, e muito pouca da que foi filtrada chega até a urina. Por conseguinte, os rins atuam na depuração da insulina do sangue; todavia, como uma quantidade extremamente pequena aparece na urina, a depuração renal específica é muito baixa ( $< 1$  mL/min). Entretanto, o corpo dispõe de mecanismos adicionais para depurar a insulina, e sua taxa de depuração metabólica é muito alta (meia-vida de menos de 10 minutos). Vamos compará-la com a inulina.

A inulina é um amido polissacarídeo, com peso molecular de cerca de 5 kDa, que não costuma ser encontrado no organismo. À semelhança da insulina, a inulina é livremente filtrada pelo glomérulo, porém não é reabsorvida nem secretada pelo néfron. Toda inulina que é filtrada flui através do néfron e aparece na urina. Por conseguinte, sua depuração renal é relativamente alta. A inulina no sangue não é captada por outros tecidos, e os rins constituem a única via de excreção. Isso torna a inulina uma substância muito especial para medir a TFG.



### 9.3.2. Depuração urinária

A excreção urinária de uma substância depende da filtração, secreção tubular e reabsorção tubular. Substâncias que são filtradas, mas não secretadas ou reabsorvidas pelos túbulos, são marcadores ideais de filtração, pois sua depuração urinária pode ser usada como medida da TFG. Para substâncias que são filtradas e secretadas, a depuração urinária é maior que a TFG, e para substâncias que são filtradas e reabsorvidas, a depuração urinária é menor que a TFG (INKER; LEVEY, 2019).

A medição da depuração urinária requer a coleta de urina em um período de tempo determinado para medir o volume de urina, bem como as concentrações de urina e plasma do marcador de filtração (INKER; LEVEY, 2019).

### 9.3.3. Depuração plasmática

A depuração plasmática é uma medida que evita a necessidade de uma coleta de urina cronometrada. Da mesma forma que a depuração urinária, a depuração plasmática de uma substância depende da filtração, secreção tubular e reabsorção tubular, mas também leva em consideração a eliminação extrarrenal e o tempo necessário para que o marcador de filtração se equilibre entre o plasma e seu volume de distribuição. Condições de edema podem prolongar a distribuição do plasma para o fluido extracelular e podem causar erros na estimativa da TFG. A eliminação extrarrenal foi demonstrada para vários marcadores de filtração (INKER; LEVEY, 2019).

## 9.4. Marcadores Endógenos de Filtração

Os marcadores de filtração endógenos são substâncias geradas no corpo a uma taxa relativamente constante e eliminadas principalmente por filtração glomerular. Portanto, o nível plasmático se correlaciona altamente com a TFG medida após a consideração dos determinantes não relacionados à TFG. Atualmente, os marcadores endógenos de filtração identificados incluem metabólitos de baixo peso molecular (como creatinina e ureia) e proteínas plasmáticas (como cistatina C) (INKER; LEVEY, 2019).

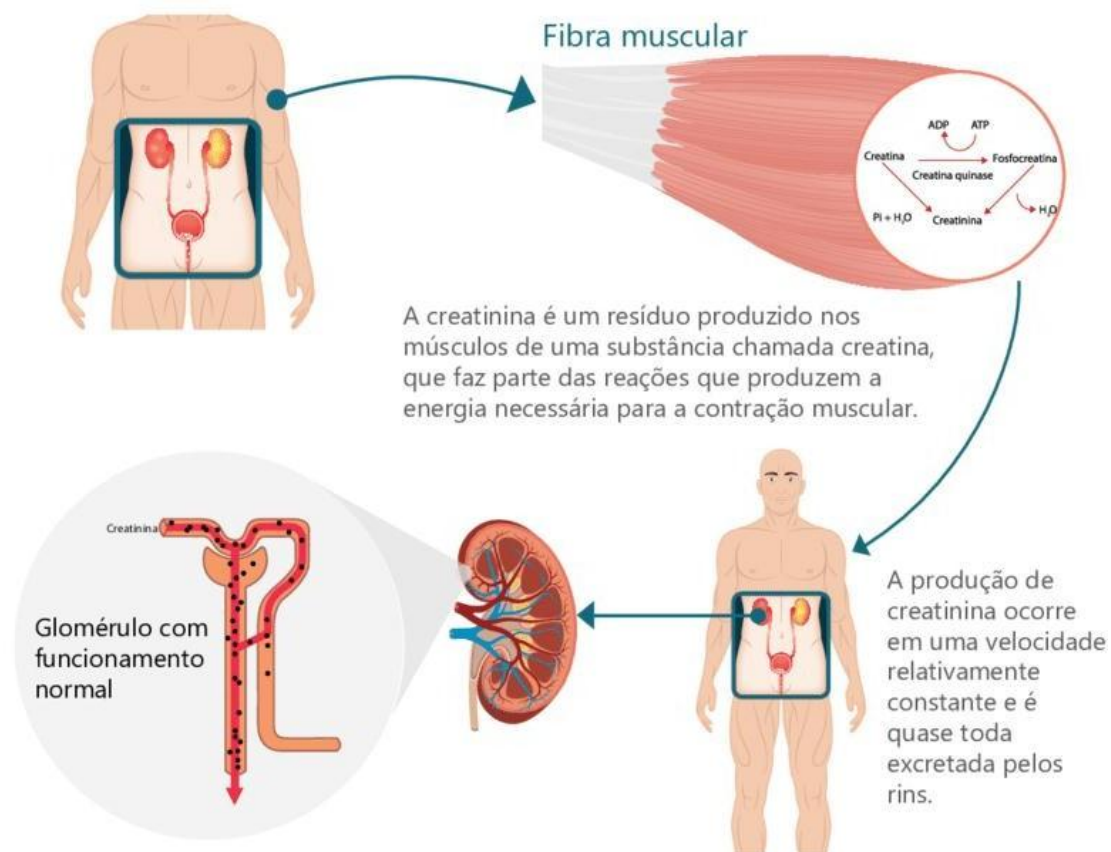
### 9.4.1. Creatinina

A creatinina é um produto final de 113 daltons do catabolismo muscular. As vantagens da creatinina incluem a facilidade de medição e o baixo custo, bem como a

disponibilidade generalizada de ensaios. As desvantagens incluem o grande número de condições que afetam seus determinantes não relacionados à TFG, resultando em uma ampla faixa de TFG para um determinado nível de creatinina sérica. Por exemplo, um nível de creatinina sérica de 1,5 mg/dL (132  $\mu\text{mol/L}$ ) pode corresponder a uma TFG de aproximadamente 20 a 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (INKER; LEVEY, 2019).

A creatinina é derivada do metabolismo da fosfocreatina no músculo (Figura 10), bem como da ingestão de carne na dieta ou suplementos de creatina. A geração de creatinina é proporcional à massa muscular, que pode ser estimada com base na idade, gênero, raça e tamanho do corpo, mas muitos outros fatores podem afetar a geração de creatinina.

A creatinina geralmente é produzida em uma taxa constante no organismo (dependendo da dieta e massa muscular).



A creatinina é uma molécula endógena, livremente filtrada pelo glomérulo (sendo também secretada pelos túbulos renais em quantidades muito pequenas). A depuração plasmática de creatinina (clearance) é então uma aproximação muito boa da TFG.

**Figura 10:** Esquema da geração, metabolismo e excreção de creatinina.

Fonte: kirsztajn; Salgado (2014).

A creatinina é distribuída na água corporal total, não se liga às proteínas e é livremente filtrada pelos glomérulos e secretada pelos túbulos. Vários medicamentos, como cimetidina, trimetoprim e possivelmente fenofibrato, inibem competitivamente a secreção de creatinina, levando a um aumento na concentração de creatinina sérica sem afetar a TFG (INKER; LEVEY, 2019).

Além disso, a creatinina está presente nas secreções intestinais e pode ser degradada por bactérias; a eliminação gastrointestinal da creatinina aumenta em níveis mais elevados de creatinina sérica, mas pode ser reduzida por alterações na flora intestinal devido ao uso de antibióticos. Clinicamente, pode ser difícil distinguir um aumento na concentração de creatinina sérica causado pela inibição da secreção de creatinina ou pela eliminação extrarrenal de uma diminuição na TFG (INKER; LEVEY, 2019).

A depuração (ou clearance) de creatinina (ClCr) geralmente é calculada a partir da excreção de creatinina em uma coleta de urina de 24 horas e de uma única medida da creatinina sérica em *steady state*. As taxas de excreção de creatinina variam com a idade, gênero e raça, com níveis médios de aproximadamente 20 a 25 mg/kg/dia e 15 a 20 mg/kg/dia em uma coleta completa em homens e mulheres jovens saudáveis, respectivamente (INKER; LEVEY, 2019).

A TFG pode ser estimada a partir da creatinina sérica (TFGe-cr) por meio de equações que utilizam idade, gênero, raça e tamanho corporal como substitutos para a geração de creatinina. Apesar dos refinamentos contínuos nos últimos anos, as estimativas de TFG permanecem imprecisas; nenhuma das equações é esperada para funcionar tão bem em pacientes com níveis extremos de geração de creatinina, como amputados, indivíduos grandes ou pequenos, pacientes com condições de perda de massa muscular ou pessoas com padrão atípico de consumo de carne (consulte a Tabela 3). Além disso, equações desenvolvidas em um grupo racial ou étnico não são provavelmente precisas em populações multiétnicas (INKER; LEVEY, 2019).

Em primeiro lugar, as equações MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) e CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) assumem que todos os pacientes da mesma idade, sexo e raça têm a mesma taxa de produção de creatinina e a mesma ASC. Como resultado, essas equações substancialmente subestimam a TFG real em indivíduos com alta ASC e/ou produção de creatinina e substancialmente superestimam a TFG real em indivíduos com baixa ASC e/ou produção

de creatinina.<sup>10</sup> Em segundo lugar, devido à imprecisão na quantificação da TFG normal, alguns laboratórios não relatam a TFG pela equação MDRD ou CKD-EPI se a TFG for maior do que 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nesse caso, o clínico deve determinar se a creatinina sérica provavelmente está normal ou anormal (PARIKH; HADDAD; HEBERT, 2019).

No intuito de superar as limitações do uso da creatinina sérica isoladamente, procura-se avaliar com maior precisão a taxa de filtração glomerular por meio da depuração de creatinina urinária. Para isso são feitas dosagens de creatinina no sangue e na urina; é preciso também fazer uma coleta em frasco de urina (figura 11) cuidadosamente cronometrada (ou seja, com tempo de coleta corretamente identificado - usualmente urina de 24 horas), e utiliza-se a seguinte fórmula: Depuração de creatinina = [creatinina urinária (mg/dL) x volume urinário (mL/min)] / [creatinina sérica (mg/dL)] (KIRSZTAJN; SALGADO, 2014).



**Figura 11:** Modelos de frascos coletores de urina de 24 horas.

Alguns detalhes devem ser observados na coleta de urina de 24 horas:

- Erros na coleta de urina: Os pacientes precisam coletar toda a urina excretada ao longo de um período de 24 horas. Mesmo pequenos erros na coleta, como esquecer de coletar uma parte da urina ou derramar urina, podem levar a resultados imprecisos (VISÃO HOSPITALAR, 2023).
- Dificuldade de adesão: A coleta de urina de 24 horas é um processo longo e incômodo para os pacientes, o que pode levar a problemas de adesão. Alguns pacientes podem não seguir as instruções corretamente (VISÃO HOSPITALAR, 2023).

- Variações na ingestão de creatinina: A taxa de produção de creatinina no corpo pode variar entre os indivíduos, e a ingestão de carne também pode afetar os níveis de creatinina na urina (VISÃO HOSPITALAR, 2023).
- Erros na medição: A medição da creatinina na urina ou no soro sanguíneo pode estar sujeita a erros laboratoriais (VISÃO HOSPITALAR, 2023).
- Dificuldades com a coleta: Alguns pacientes, como crianças pequenas ou idosos, podem ter dificuldades em coletar urina de 24 horas (VISÃO HOSPITALAR, 2023).
- Questões de higiene: A coleta de urina de 24 horas levanta preocupações sobre higiene e manuseio seguro da urina (VISÃO HOSPITALAR, 2023).
- Tempo: Como o nome sugere, a coleta de urina de 24 horas exige um período de tempo substancial, o que pode não ser prático em algumas situações clínicas (VISÃO HOSPITALAR, 2023).

## 10. EQUAÇÕES ATUALMENTE RECOMENDADA PARA USO

### 10.1. CKD-EPI

A equação de creatinina CKD-EPI 2009 da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) foi desenvolvida a partir de um grande banco de dados de pessoas, incluindo aquelas com e sem doença renal, diabetes e histórico de transplante de órgãos (INKER; LEVEY, 2019). A equação inclui idade, raça, sexo e creatinina sérica padronizada e é precisa em toda a faixa de TFG. Ela é precisa em uma ampla gama de características dos pacientes, incluindo idade, gênero, raça, índice de massa corporal (IMC) e presença ou ausência de diabetes ou histórico de transplante de órgãos (INKER; LEVEY, 2019).

As diretrizes de 2012 da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) recomendam que laboratórios clínicos usem as equações de creatinina CKD-EPI para relatar a TFGe em todos os adultos sempre que a creatinina sérica for medida ou usem outras equações se forem mostradas como superiores à equação CKD-EPI naquela população (INKER; LEVEY, 2019).

Entretanto, o *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK) apoia a recomendação da Força-Tarefa da American Society of Nephrology (ASN)-National Kidney Foundation (NKF) para calcular a taxa estimada de filtração glomerular (TFGe) usando calculadoras que não utilizam um coeficiente racial. No entanto, as equações de 2021 da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) sem levar em consideração a raça podem fornecer estimativas de TFG ligeiramente diferentes das equações CKD-EPI de 2009 e 2012 que levam em consideração a raça (NIDDK, 2022).

Como consequência de não incluir o coeficiente racial para a raça negra, a equação de creatinina CKD-EPI de 2021 leva a uma pequena superestimação da taxa de filtração glomerular (TFG) em indivíduos não negros e a uma pequena subestimação em indivíduos negros (KDIGO, 2023)

A equação CKD-EPI supera a Equação MDRD em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) normal ou levemente reduzida e tem um desempenho igualmente bom em pacientes com uma TFG de <60 mL/min/m<sup>2</sup>. É amplamente utilizada por nefrologistas e considerada o meio mais preciso de avaliação não invasiva da TFG nos Estados Unidos (CKD-EPI EQUATIONS FOR GLOMERULAR FILTRATION RATE (TFG), 2023).

# 11. EQUAÇÕES PREVIAMENTE RECOMENDADAS PARA USO

## 11.1. Cockcroft-Gault

A equação original de Cockcroft-Gault (CG), desenvolvida em 1976, dependia de medições de creatinina não padronizadas internacionalmente. Com a utilização de medições de creatinina padronizadas internacionalmente, a equação superestima significativamente a taxa de filtração glomerular (10-40%). Como inclui o peso na equação, a saída da equação de CG é em mL/min (compare com MDRD ou CKD-EPI, com unidades de saída em mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Muitas recomendações de dosagem de medicamentos para pacientes com função renal diminuída foram baseadas em cálculos de depuração de creatinina a partir da equação CG, e ela ainda é uma opção para determinar a dosagem e descontinuação de medicamentos. Evidências sugerem que a TFG<sub>e</sub> medida tanto pelo MDRD quanto pelo CKD-EPI apresenta melhor concordância com a TFG<sub>e</sub> medida do que a equação CG, e, portanto, o uso dessas equações é apropriado para determinar a dosagem “TFG<sub>e</sub>Cr-Cis” (taxa de filtração glomerular estimada por creatinina e cistatina). A comparação com valores normais para ClCr requer o cálculo da BSA e o ajuste para 1,73 m<sup>2</sup>. A fórmula de Cockcroft-Gault tem várias limitações. Primeiro, não é precisa, em particular na faixa de TFG acima de 60 mL/min. Segundo, ela estima a ClCr em vez de TFG e, portanto, é esperado que superestime a TFG. Terceiro, a fórmula foi derivada por métodos de dosagem mais antigos para creatinina sérica, que não podem ser calibrados para métodos de dosagem mais novos e seria esperado que levasse a um viés sistemático na estimativa da ClCr. Quarto, ela superestima sistematicamente a ClCr em pacientes edemaciados ou obesos. Quinto, o grande termo de idade significa que todos os adultos mais velhos terão níveis mais baixos de TFG estimada (INKER; LEVEY, 2019).

Como a eCrCl (estimativa do clearance de creatinina) foi validada em relação à depuração de creatinina medida com base na coleta de urina de 24 horas, ela superestima a taxa de filtração glomerular (TFG) real, uma vez que a creatinina é tanto filtrada quanto secretada nos túbulos renais (STEFANI; SINGER; ROBERTS, 2019).



## 11.2. MDRD

A equação do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) é semelhante à equação CKD-EPI e mais precisa do que a equação de Cockcroft-Gault. No entanto, foi derivada de uma população de estudo com DRC, de modo que subestima a TFG medida em populações com níveis mais altos de TFG, e valores numéricos não podem ser relatados para níveis de TFG superiores a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (INKER; LEVEY, 2019).

Apesar das melhorias na equação MDRD, ela tende a subestimar significativamente a taxa de filtração glomerular medida. A subestimação da TFG<sub>e</sub> é particularmente significativa em pacientes com uma TFG<sub>e</sub> >60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (ZEITLER, 2023).

## 12. CISTATINA C

### 12.1. Metabolismo e Excreção

A cistatina C é uma proteína de 122 aminoácidos com peso molecular de 13 kDa. A cistatina C é produzida em todas as células nucleadas e é distribuída no fluido extracelular. Aproximadamente 99% da cistatina C filtrada é reabsorvida pelas células tubulares proximais, onde é quase completamente catabolizada, com o restante eliminado na urina praticamente intacto. Algumas evidências sugerem a existência de secreção tubular, bem como eliminação extrarrenal, estimada em 15% a 21% do clearance renal. Fumar, inflamação, adiposidade, doenças da tireoide, certos tumores malignos e o uso de glicocorticoides parecem estar associados a níveis mais elevados de cistatina C independentemente da taxa de filtração glomerular (TFG). Portanto, fatores além da TFG devem ser considerados na interpretação dos níveis de cistatina C (INKER; LEVEY, 2019).

### 12.2. Racional para o uso de equações contendo cistatina C para estadiamento de DRC

O racional para o uso de cistatina C versus creatinina sérica, ou uma combinação de ambos, em equações de TFGe, é que a creatinina, que está diretamente relacionada com a massa muscular, pode ser enganosa nos extremos da conformação corporal ou em condições específicas (lesões na medula espinhal, sarcopenia) e que a cistatina C é afetada por diferentes variáveis (uso de esteroides, doenças da tireoide, câncer). Portanto, uma vez que nenhum deles é um marcador perfeito para estimar o clearance, a combinação dos dois compostos fornece estimativas mais precisas da TFG quando comparadas com os valores medidos (KDIGO, 2023).

Níveis muito baixos de creatinina sérica muitas vezes representam estado de saúde precário, como fragilidade ou sarcopenia, que limitam a produção de creatinina sérica. Essa característica biológica da creatinina sérica (ou seja, a relação com a massa muscular) limitou sua utilidade prognóstica e resultou na redução das associações de risco de progressão da DRC para TFGe-Cr 45-60 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> e no aumento dos riscos para TFGe-Cr >110 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup>. Essas limitações não são observadas quando o risco

é estimado usando TFG<sub>Cr-cis</sub> (taxa de filtração glomerular estimada por creatinina e cistatina)”) ou TFG<sub>e</sub> baseado apenas em cistatina C (TFG<sub>ecis</sub>) (KDIGO, 2023).

Ao comparar as estimativas de TFG usando esses dois marcadores de filtração, os gradientes de risco são consistentemente mais fortes na maioria dos desfechos para TFG<sub>e</sub>-Cis em comparação com TFG<sub>e</sub>-Cr. Portanto, para fins de avaliação da associação entre TFG<sub>e</sub> e desfechos (ou seja, prognóstico de pessoas com DRC), o TFG<sub>e</sub>-Cis ou TFG<sub>e</sub>-Cr-cis pode ser considerado o mais preciso (KDIGO, 2023).

As estimativas da TFG foram desenvolvidas em situações de estabilidade/equilíbrio da creatinina sérica. Sabe-se que seu nível sérico é dependente de vários fatores, tais como geração muscular, dieta, secreção tubular e eliminação extrarrenal pelo trato gastrointestinal, fatores esses que não são considerados determinantes da TFG (KIRSZTAJN *et al.*, 2014).

Quando se estabelece uma equação de estimativa da TFG, utilizando-se de uma população, esses fatores não determinantes são incluídos na obtenção da TFG, balanceando-se sua relativa importância, ou seja, eles são computados com seus efeitos, de modo que o resultado da TFG<sub>e</sub> é melhor do que a medida pura da creatinina sérica, que pode ter sido influenciada em maior grau por um ou vários fatores não determinantes da TFG. Em outras palavras, a TFG<sub>e</sub> é balanceada pela média populacional dos fatores não determinantes da TFG. É claro que, em situações de instabilidade da creatinina, os erros de estimativa da TFG são maiores (KIRSZTAJN *et al.*, 2014).

É recomendado o uso de TFG<sub>e</sub>-Cr-cis em situações clínicas em que TFG<sub>e</sub>-Cr é menos precisa e quando a taxa de filtração glomerular (TFG) afeta a tomada de decisões clínicas (tabela 3) (KDIGO, 2023).

**Tabela 3:** Indicações para medida de cistatina para avaliação da taxa de filtração glomerular.

Condição clínica específica	Causa de redução da acuracidade usando apenas TFGe-Cr*	Comentários sobre a avaliação da TFG
<b>Domínio: Constituição corporal e alterações na massa muscular</b>		
Anorexia nervosa	Determinantes da creatinina sérica não relacionado à TFG	TFGe-Cis pode ser apropriado se não houver comorbidades além da redução na massa muscular.
<b>Domínio: Constituição corporal e alterações na massa muscular</b>		
Esporte/exercício/fisiculturismo extremo.	Determinantes da creatinina sérica não relacionado à TFG	TFGe-Cis pode ser apropriado se o aumento na massa muscular for a única anormalidade.
Amputação acima do joelho	Determinantes da creatinina sérica não relacionado à TFG	TFGe-Cis pode ser apropriado em indivíduos sem outras comorbidades. Sugira o TFGe-Cr-Cis em pessoas com doenças concomitantes.
Lesão na medula espinhal com paraplegia/paraparesia ou tetraplegia/quadriparesia	Determinantes da creatinina sérica não relacionado à TFG	TFGe-Cis pode ser apropriado em casos sem outras doenças concomitantes. Sugira o TFGe-Cr-Cis em casos com doenças concomitantes
Obesidade de Classe III (Índice de Massa Corporal >40 kg/m <sup>2</sup> )	Determinantes da creatinina sérica e da cistatina sérica não relacionados à TFG	TFGe-Cr-Cis demonstrou ser o mais preciso.
<b>Domínio: Estilo de vida</b>		
Fumante	Determinantes da cistatina sérica não relacionados à TFG	Mínimos dados, sugere-se usar TFGe-Cr se não houver mudanças nos determinantes não relacionados ao TFG de CrS ou doenças concomitantes.
<b>Domínio: Dieta</b>		
Dieta com pouca proteína Dieta cetogênicas Vegetariano Alta ingestão de proteína na dieta e uso de suplemento de creatina	Determinantes da creatinina sérica não relacionado à TFG	Com dados mínimos, sugere-se que o TFGe-Cis possa ser apropriado se não houver alterações nos determinantes não relacionados ao TFG de creatinina ou doenças concomitantes.

Tabela 3: *Continuação.*

Condição clínica específica	Causa de redução da acuracidade usando apenas TFGe-Cr*	Comentários sobre a avaliação da TFG
Domínio: Outras doenças que não a doença renal crônica		
Desnutrição	Doença crônica, impacto presumido nos determinantes não relacionados ao TFG da creatinina e cistatina C	Sugere-se o uso do TFGe-Cr-Cis devido à coexistência de desnutrição e inflamação. Recomenda-se o uso do TFG-m para decisões de tratamento com base no nível de TFG.
Câncer	Doença crônica, impacto presumido nos determinantes não relacionados ao TFG da creatinina e cistatina C	O TFGe-Cr-Cis demonstrou ser o mais preciso em populações estudadas, mas a probabilidade de menor precisão em pessoas mais frágeis ou em casos de câncer com alta renovação celular. Recomenda-se o uso do TFG-m para decisões de tratamento com base no nível de TFG.
Insuficiência Cardíaca	Doença crônica, impacto presumido nos determinantes não relacionados ao TFG da creatinina e cistatina C	TFGe-Cr-Cis altamente impreciso. Sugere-se usar TFGe-Cr-Cis em vez de TFGe-Cr para avaliação rotineira do TFG. Sugere-se usar TFG-m para decisões de tratamento com base no nível de TFG.
Cirrose	Doença crônica, impacto presumido nos determinantes não relacionados ao TFG da creatinina e cistatina C	TFGe-Cr-Cis altamente impreciso. Sugere-se usar TFGe-Cr-Cis em vez de TFGe-Cr para avaliação rotineira do TFG. Sugere-se usar TFG-m para decisões de tratamento com base no nível de TFG.
Doenças Catabólicas	Doença crônica, impacto presumido nos determinantes não relacionados ao TFG da creatinina e cistatina C	Dados mínimos, mas TFGe-Cr-Cis pode ser impreciso. Sugere-se usar TFGe-Cr-Cis ao invés de TFGe-Cr para a avaliação rotineira da TFG. Sugere-se usar TFG-m para decisões de tratamento com base no nível da TFG.
Doenças que causam perda de massa muscular	Determinantes da creatinina sérica não relacionado à TFG	Sugere-se TFGe-Cis em indivíduos sem outras doenças concomitantes; TFGe-Cr-Cis em indivíduos com outras doenças concomitantes

Tabela 3: *Continuação.*

Condição clínica específica	Causa de redução da acuracidade usando apenas TFGe-Cr*	Comentários sobre a avaliação da TFG
Domínio: Efeitos de medicamentos		
Esteróides (anabólicos, hormônios)	Determinantes não TFG da creatinina sérica. Efeito sobre a SCis desconhecido.	Efeito sobre a SCis desconhecido. Efeito fisiológico sobre a SCis desconhecido, sugere-se TFGe-Cr-Cis.
Reduções na secreção tubular	Determinantes da creatinina sérica não relacionado à TFG	TFGe-Cis pode ser apropriado se o medicamento afetar apenas a creatinina e não houver doença concomitante. Sugerir o uso de TFG-m para decisões de tratamento com base no nível de TFG
Antibióticos de amplo espectro que diminuem a eliminação extrarrenal (reduzem metabolismo hepático ou excreção pelo trato gastrointestinal)	Determinantes da creatinina sérica não relacionado à TFG	TFGe-Cis pode ser apropriado se o medicamento afetar apenas a creatinina e não houver doença concomitante. Sugerir o uso de TFG-m para decisões de tratamento com base no nível de TFG

Fonte: kdigo (2023)

## 13. MONITORAMENTO DAS TENDÊNCIAS DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Em pacientes individuais, geralmente é suficiente monitorar as tendências da TFG por meio de medidas sequenciais da creatinina sérica. Ao interpretar a mudança na creatinina sérica, é importante ter em mente as circunstâncias que podem alterar a creatinina sérica por mecanismos que não envolvem uma mudança na TFG, tais como: aumento na produção de creatinina (consumo de carne cozida, ingestão de creatina, aumento do exercício, aumento da massa muscular, uso de fenofibrato) ou diminuição na produção de creatinina (dieta vegetariana, perda de massa muscular, diminuição do exercício). Além disso, a creatinina sérica pode ser falsamente aumentada por medicamentos que interferem no ensaio de creatinina e por aumento nos corpos cetônicos séricos (por jejum ou controle deficiente do diabetes) ou, na verdade, aumentada por medicamentos que diminuem a secreção tubular de creatinina (cimetidina, trimetoprima). Se estiver ocorrendo uma mudança crônica e progressiva na produção de creatinina (por exemplo, perda de massa muscular), as tendências da TFG podem ser monitoradas por meio da medição da cistatina C ou da depuração de creatinina na urina de 24 horas (PARIKH; HADDAD; HEBERT, 2019).

Os seguintes pontos podem ser úteis (PARIKH; HADDAD; HEBERT, 2019):

- Pessoas de estatura grande tendem a ter valores mais altos de creatinina sérica do que pessoas de estatura pequena.
- Homens tendem a ter valores mais altos de creatinina sérica do que mulheres.
- Na América do Norte, pessoas de ascendência africana tendem a ter valores mais altos de creatinina sérica do que pessoas de ascendência não africana.



## 14. VIÉSES NA ESTIMATIVA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

É importante determinar quão precisa a avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG) precisa ser para a tomada de decisões clínicas. P30 para TFGe se refere à porcentagem de TFGe que está dentro de 30% da TFG-m. A acurácia é considerada aceitável se a diferença entre os valores de TFGe e TFG-m for  $\leq 30\%$  (P30). Se uma precisão dentro de 30% for aceitável (P30  $>80\%$ ) ou ótima (P30  $>90\%$ ), o TFGe pode ser suficiente, desde que não haja grandes desvios nos determinantes não relacionados à TFG da creatinina ou da cistatina C. Se uma maior precisão for necessária, o TFG-m é aconselhado. A precisão para o TFG-m é baseada na variabilidade ao longo do tempo. P15 para TFG-m se refere à porcentagem de um TFG-m que estava dentro de 15% do segundo (KDIGO, 2023).

Em uma TFG de 60 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup>, uma precisão de 30% para o TFGe corresponde a 42-78 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> e uma precisão de 15% para o TFG-m corresponde a 51-69 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup>. Em uma TFG de 30 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup>, uma precisão de 30% para o TFGe corresponde a 21-39 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> e uma precisão de 15% para o TFG-m corresponde a 26-35 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup>. Os determinantes não relacionados à TFG de marcadores de filtração endógena incluem geração, manuseio tubular e eliminação extrarrenal. As propriedades não ideais de marcadores de filtração exógena incluem o manuseio tubular e a eliminação extrarrenal (KDIGO, 2023).

Todos os estudos que avaliam o desempenho do TFGe em comparação com o TFG-m observam erro em qualquer estimativa de TFG. Mesmo em populações onde há alta precisão (ou seja, P30 de 90%), 10% da população teria erros  $\geq 30\%$  em relação ao TFG-m. Dentro desses estudos, as taxas de erro provavelmente serão mais altas em alguns subgrupos e mais baixas em outros. Um componente crítico da abordagem recomendada para a avaliação da TFG é que os profissionais da saúde tenham uma compreensão clara do valor e das limitações do TFGe e do TFG-m, o que define quando uma pessoa necessita de um ou outro teste de suporte (KDIGO, 2023).

A fonte de erro no TFGe pode estar relacionada a erros no TFGe ou no TFG-m. As fontes mais importantes de erro são os determinantes não relacionados à TFG

de creatinina ou cistatina C. Os determinantes não relacionados à TFG de creatinina incluem a produção pela dieta e massa muscular, secreção tubular e eliminação extrarrenal. Os determinantes não relacionados à TFG de cistatina C são menos conhecidos, mas acredita-se que incluam adiposidade mais alta, tabagismo, hipo e hipertireoidismo, excesso de glicocorticoides e inflamação crônica (conforme indicado por resistência à insulina, níveis mais elevados de proteína C-reativa e fator de necrose tumoral, ou níveis mais baixos de albumina sérica) (KDIGO, 2023).

A TFG medida também difere da verdadeira TFG fisiológica, que por si só não pode ser medida diretamente. Erros podem estar relacionados a erros analíticos no ensaio ou no procedimento de depuração. Por exemplo, a superestimação da TFG é observada se amostras tardias não forem coletadas em pessoas com TFG baixa.<sup>109, 110</sup> As depurações urinárias são preferidas em relação aos métodos de depuração plasmática em pessoas com extenso acúmulo de fluido no terceiro espaço. Como descrito anteriormente, vários relatórios documentaram coeficiente de variação de 5% e 10%. Na ausência de mudanças relacionadas à progressão da doença, a variação na TFG-m de tempos em tempos pode ocorrer devido a variabilidade pré-analítica (por exemplo, preparação do paciente, horário do dia), analítica (variabilidade na medição laboratorial) e biológica (mudanças na verdadeira TFG fisiológica). Isso não diminui a vantagem da TFG-m por ser livre de determinantes não relacionados à TFG. É importante que os farmacêuticos especialistas em nefrologia apreciem e compreendam esses erros e nuances para interpretar os testes corretos em circunstâncias específicas (KDIGO, 2023).

## 15. CASO CLÍNICO - RESULTADOS DIFERENTES PARA DIFERENTES FÓRMULAS

Paciente João, é acompanhado no ambulatório de hepatologia.

Histórico de doenças prévias:

# Asma

# Uso de esteroides anabolizantes (trembolona + testosterona) de laboratório desconhecido

# Internação prolongada 01/22-03/22 por Insuficiência Respiratória Aguda + hepatite isquêmica + injúria renal aguda medicamentosa, secundária ao uso de anabolizantes

# Pancreatite aguda 05/2022 - sem etiologia definida

# Alergia a ácido ursodesoxicólico (rash cutâneo - tentado introdução 2x)

Medicamentos de uso prévio: Alenia, Sertralina, Anlodipino 10mg qD

Colangiografia por ressonância magnética nuclear 15/05/22: Irregularidade de ductos biliares intra-hepáticos com estenoses curtas e possível conteúdo biliar anômalo. Perda do padrão de lobulação periférica do pâncreas com redução difusa do calibre do ducto pancreático principal e dilatações isoladas de ductos pancreáticos secundários, inespecífico. As alterações pancreáticas podem decorrer de episódio recente de pancreatite aguda.

# Piora recente da função renal sem hipercalemia

- Paciente com grande quantidade de massa muscular, possibilidade de queda de TFG superestimada

# Diabetes Mellitus tipo 2 diagnosticado nessa consulta, provavelmente secundário a pancreatite

# Assintomático

## Exames da data da consulta:

- HbA1c 15,2 > 11 > 9,4
- Cistatina C - 1,23 mg/L
- Creatinina Sérica - 1,77 mg/Dl
- Altura 1,80 m
- Peso 88 kg
- Idade 56 anos
- Branco

**Tabela 4: Resultados da estimativa da taxa de filtração glomerular de um mesmo paciente, utilizando apenas diferentes fórmulas para o cálculo**

Equação utilizada	Resultado	Unidade de medida
Cockcrof & Gault - original	58	mL/minuto
Cockcrof & Gault - ajustado para sobrepeso	51	mL/minuto
MDRD	40	mL/minuto/1,73m <sup>2</sup>
CKD-EPI Cr - 2009	42	mL/minuto/1,73m <sup>2</sup>
CKD-EPI Cr - 2021	45	mL/minuto/1,73m <sup>2</sup>
CKD-EPI Cr-Cis - 2021	54	mL/minuto/1,73m <sup>2</sup>
CKD-EPI Cr - 2021 - ajustado para superfície corporal	38	mL/minuto
CKD-EPI Cr-Cis - 2021 - ajustado para superfície corporal	46	mL/minuto

Na tabela (tabela 4) acima você pode perceber que o mesmo paciente pode ter diferentes estimativas da taxa de filtração glomerular, a depender de qual fórmula matemática foi utilizada para o cálculo. Lembre-se que isto pode ser determinante para a decisão se a dose de um determinado medicamento deve ser ajustada ou não.

Assim, a dica prática aqui é: preocupe-se mais com a tendência da TFGe do que com uma medida isolada, pois, considerando o exposto até aqui, as medidas séricas de creatinina podem ser intensamente alteradas por diferentes variáveis.

## 16. APLICAÇÃO CLÍNICA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA (TFGE)

### 16.1. Doença Renal Crônica (DRC)

A estimativa da TFGe é necessária para a detecção, avaliação e manejo de pacientes com DRC. As diretrizes atuais recomendam o teste de pacientes com risco aumentado de DRC para TFGe reduzida, bem como albuminúria, como marcador de dano renal, e recomendam a classificação da gravidade da doença renal e a estimativa do prognóstico usando os níveis de albuminúria e TFGe (INKER; LEVEY, 2019).

A DRC é definida como anormalidades na estrutura ou função dos rins, presentes por mais de 3 meses, com implicações para a saúde. A DRC é classificada com base na causa, na categoria de Taxa de Filtração Glomerular (G1-G5) e na categoria de Albuminúria (A1-A3), abreviada como CGA (Figura 12) (KDIGO, 2023).

				Categorias de albuminúria		
				A1	A2	A3
				Normal < 30 mg/g	Moderadamente aumentada (microalbuminúria) 30 mg/g – 299 mg/g	Muito aumentada (macroalbuminúria) ≥ 300 mg/g
Categorias de TFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	G1	Normal ou alta	≥ 90			
	G2	Levemente diminuída	60-90			
	G3a	Leve/moderadamente diminuída	45-59			
	G3b	Moderadamente diminuída	30-44			
	G4	Muito diminuída	15-29			
	G5	Falência renal	< 15			

<span style="display: inline-block; width: 20px; height: 20px; background-color: #2e8b57; border: 1px solid black;"></span> Risco baixo	<span style="display: inline-block; width: 20px; height: 20px; background-color: #ffff00; border: 1px solid black;"></span> Risco intermediário	<span style="display: inline-block; width: 20px; height: 20px; background-color: #ffa500; border: 1px solid black;"></span> Risco alto	<span style="display: inline-block; width: 20px; height: 20px; background-color: #ff0000; border: 1px solid black;"></span> Risco muito alto
---	---	--	--

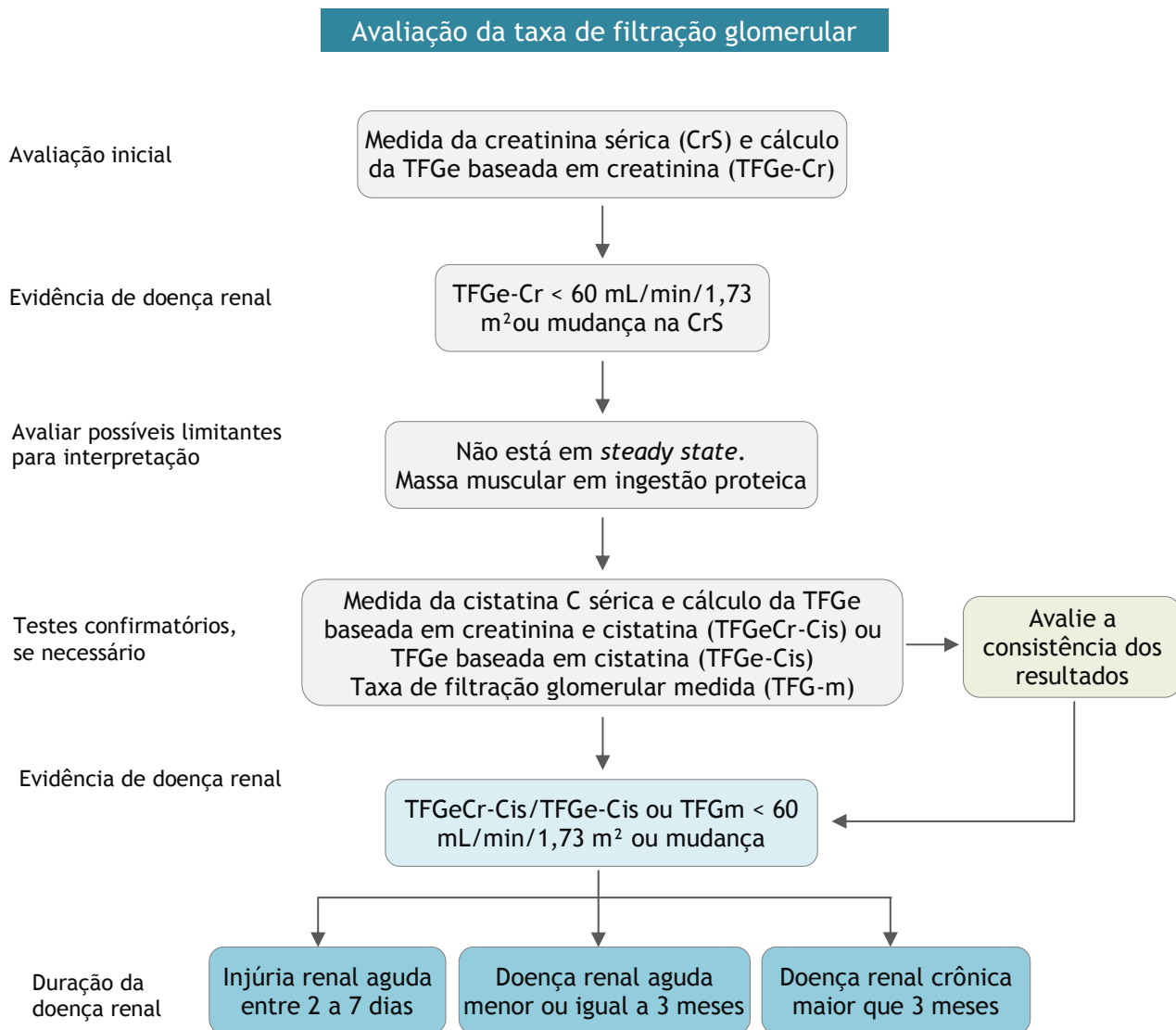
**Figura 12:** Prognóstico de doença renal crônica baseado na taxa de filtração glomerular e na albuminúria. Fonte: Adaptado de Kdigo (2023).

É recomendado que em pessoas com DRC G3-G5, seja usada uma equação de risco validada externamente para estimar o risco absoluto de insuficiência renal (KDIGO, 2023). A "Equação de Risco de Insuficiência Renal" (KFRE), um instrumento de previsão recentemente desenvolvido e validado, utiliza idade, sexo, TFG<sub>e</sub> e razão albumina-creatinina na urina para prever o risco de desenvolver insuficiência renal em 2 ou 5 anos (KIDNEY FAILURE RISK CALCULATION, 2023).

O uso apenas da creatinina sérica como índice exclusivo de TFG<sub>e</sub> não é recomendado e pode levar a atrasos na detecção da DRC e à classificação incorreta da gravidade da DRC. O uso de equações de estimativa permite a divulgação direta da TFG<sub>e</sub> pelos laboratórios clínicos sempre que a creatinina sérica é medida. As equações de estimativa atuais são menos precisas em pessoas com fatores que afetam a concentração de creatinina sérica, além da TFG<sub>e</sub>. Nestes pacientes, estimativas mais precisas da TFG<sub>e</sub> requerem testes adicionais, como medição com um marcador de filtração endógena (por exemplo, cistatina C), uma medição de depuração de creatinina na urina cronometrada (urina de 24 horas) ou medição da depuração usando um marcador exógeno (INKER; LEVEY, 2019).

As diretrizes KDIGO (Figura 13) para DRC recomendam o uso de TFG<sub>e</sub>-Cr como teste inicial, seguido de TFG<sub>e</sub>-Cr-cis ou medição de depuração para confirmação em condições nas quais a TFG<sub>e</sub> pode ser imprecisa. A análise da consistência dos resultados em estimativas da TFG<sub>e</sub> e medições de depuração é recomendada. Se os resultados forem inconsistentes, os clínicos devem considerar possíveis motivos para a inconsistência, como diferenças na excreção esperada de creatinina e determinantes não relacionados à TFG<sub>e</sub> de creatinina e cistatina C, e eliminar o valor inconsistente da consideração, repetir a medição ou realizar uma TFG<sub>e</sub> medida usando um marcador exógeno (INKER; LEVEY, 2019).

A mudança na creatinina sérica é rotineiramente usada para avaliar a progressão da doença renal, e associações quantitativas com o risco de doença renal em estágio terminal (DRET) agora estão disponíveis. Para aqueles com TFG<sub>e</sub> inferior a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, uma queda na TFG<sub>e</sub> dentro de 2 anos de 30%, 40% e 57% (correspondendo a um aumento de 1,3-, 1,5- e 2,0 vezes na creatinina sérica), correspondeu a um risco 5,4, 10,2 e 32,1 vezes maior de desenvolver DRET nos próximos 2 a 4 anos em comparação com uma TFG<sub>e</sub> estável. Resultados semelhantes foram observados para aqueles com TFG<sub>e</sub> superior a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.



**Figura 13:** Fluxograma para avaliação da taxa de filtração glomerular. Fonte: Adaptado de Kdigo (2023).

O nível atual de TFGe estava mais fortemente associado ao risco de DRET do que a taxa de declínio. Resultados semelhantes foram observados para associações com a mortalidade (INKER; LEVEY, 2019).

## 16.2. Doença Renal Aguda

A mudança na TFGe induz um estado não estacionário nos níveis séricos de marcadores endógenos de filtração. Após uma queda na TFGe, há um atraso antes do

aumento nos níveis séricos devido ao tempo necessário para a retenção de um marcador de filtração endógeno. Por outro lado, após a recuperação da TFG<sub>e</sub>, há um atraso antes da excreção do marcador retido. Durante o estado não estacionário, nem o nível sérico nem a TFG<sub>e</sub> estimada a partir do nível sérico refletem com precisão a TFG<sub>e</sub> medida. No entanto, uma mudança na TFG<sub>e</sub> no estado não estacionário pode ser uma indicação útil da magnitude e direção da mudança na TFG<sub>e</sub> medida. Se a TFG<sub>e</sub> estiver diminuindo, a queda na TFG<sub>e</sub> é menor do que a queda na TFG<sub>e</sub> medida. Por outro lado, se a TFG<sub>e</sub> estiver aumentando, o aumento na TFG<sub>e</sub> é maior do que o aumento na TFG<sub>e</sub> medida. Quanto mais rápida for a mudança na TFG<sub>e</sub>, maior será a mudança na TFG<sub>e</sub> medida. Quando a TFG<sub>e</sub> atinge um novo estado estacionário, ela reflete com mais precisão a TFG<sub>e</sub> medida. Foi proposta uma equação de estimativa de TFG<sub>e</sub> para uso no estado não estacionário, mas ainda não foi validada (INKER; LEVEY, 2019).

Um aumento na creatinina sérica em 0,3 mg/dL ao longo de 48 horas ou em 50% ao longo de 7 dias são critérios para a definição de injúria renal aguda (IRA). O aumento absoluto e proporcional da creatinina sérica é influenciado pela TFG<sub>e</sub> basal, bem como pela magnitude da queda na TFG<sub>e</sub>. Em pacientes com IRA, parece que a cistatina C sérica aumenta mais rapidamente do que a creatinina sérica. São necessários mais dados para estabelecer se as alterações na cistatina C sérica são um indicador mais sensível de mudanças rápidas na função renal do que as alterações na creatinina sérica. Além disso, semelhante à DRC, a TFG<sub>e</sub>-Cr pode ser inadequada em pacientes com diferenças na massa muscular ou na ingestão de proteína dietética, e nesses pacientes seria possível confirmar a mudança na TFG<sub>e</sub>-Cr com mudanças na TFG<sub>e</sub>-Cis ou medidas de depuração (INKER; LEVEY, 2019).



## 17. AJUSTE DE DOSE DE MEDICAMENTOS E TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

As propriedades farmacocinéticas de muitos medicamentos são afetadas pela doença renal aguda e crônica. A dosagem de medicamentos deve ser ajustada em pacientes com alterações na TFGe para garantir níveis terapêuticos. A fórmula de Cockcroft-Gault foi amplamente utilizada para avaliar as propriedades farmacocinéticas de medicamentos em pacientes com função renal prejudicada, mas, devido às limitações descritas anteriormente, o Relatório da Conferência de Controvérsias da KDIGO recomenda que a TFGe, conforme melhor avaliada em um paciente individual, seja usada para avaliar a função renal para dosagem de medicamentos, em vez de uma equação específica (INKER; LEVEY, 2019).

Para dosagem de medicamentos, a TFGe deve ser expressa sem indexação para a ASC. Para converter de mL/min/1,73 m<sup>2</sup> para mL/min, multiplique pela ASC e divida por 1,73 m<sup>2</sup> (INKER; LEVEY, 2019).

Portanto, qual das muitas equações de estimativa de TFGe deve ser usada para avaliar a TFGe de um paciente individual como guia para o grau de ajuste de seus regimes de dosagem de medicamentos? Os prós e contras das várias equações de estimativa de TFGe foram amplamente revisados e não há evidências convincentes da superioridade de qualquer método específico para dosagem de medicamentos em todas as populações de pacientes ou situações clínicas. A maioria desses estudos comparou as equações entre si em simulações hipotéticas e não com a depuração real de medicamentos. Atualmente, o método CKD-EPI é o método mais preciso para estimativa de TFGe. Sua utilidade para dosagem de medicamentos é limitada, é provável que seja semelhante à equação do Estudo MDRD, dada a performance semelhante em níveis mais baixos de TFGe, onde o ajuste de dose é frequente. Os clínicos devem usar o método que fornece a avaliação mais precisa da TFGe. Isso é de extrema importância para os medicamentos com índice terapêutico estreito, para os quais a individualização da dosagem é necessária (MATZKE *et al.*, 2011).

Antes de 1998, não havia orientações oficiais sobre os critérios explícitos para a caracterização da relação entre a farmacocinética (PK) e a farmacodinâmica (PD) do medicamento e a função renal. As orientações da *Food and Drug Administration* (FDA)

emitidas em maio de 1998 e as orientações da *European Medicines Agency* (EMA) de 2004 forneceram estruturas para ajudar as empresas a decidir quando devem realizar tal estudo e propuseram recomendações explícitas para o desenho do estudo, análise de dados e interpretação dos resultados do estudo na rotulagem do produto (MATZKE *et al.*, 2011).

O "Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling" da FDA afirma que o método para avaliação da função renal mais amplamente utilizado na prática clínica deve ser o método usado para o ajuste das doses de medicamentos. Este guia foi escrito em 1998. Na época, o método de Cockcroft e Gault era amplamente utilizado, e a FDA forneceu esta equação como um exemplo de estimativa que poderia ser usada. Desde então, ocorreram vários eventos que questionam o uso contínuo do método de Cockcroft e Gault. As equações do Estudo MDRD e CKD-EPI agora são mais amplamente relatadas automaticamente pelos laboratórios clínicos sempre que a creatinina é medida (CKD-EPI, 2014).

Os exames de creatinina são padronizados para métodos de referência. Tanto o Estudo MDRD quanto o CKD-EPI foram expressos para esses métodos de referência, mas o método de Cockcroft e Gault não foi. O exame usado para desenvolver o método de Cockcroft e Gault provavelmente era 10-20% mais alto do que os métodos atuais, portanto, o uso do clearance de creatinina estimado calculado usando o método de Cockcroft e Gault levará a recomendações de dose de medicamento mais altas do que o pretendido nos estudos farmacocinéticos originais (CKD-EPI, 2014).

Vários estudos compararam as equações quanto ao impacto em doses de medicamentos. Nos poucos estudos que compararam a TFG estimada pelas várias equações com a TFG medida, os estudos mostraram que a equação do Estudo MDRD ou CKD-EPI tinha maior concordância com a TFG medida do que a equação de Cockcroft e Gault. Um estudo de pacientes internados que receberam aminoglicosídeos ou vancomicina comparou a área sob a curva para os níveis reais de medicamento com a TFG estimada e mostrou maior precisão para a equação do Estudo MDRD (CKD-EPI, 2014).

Em 2020, um rascunho da nova edição do "Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling" diz que a determinação da função renal pode ser realizada de diferentes maneiras. A medição da taxa de filtração glomerular (TFG) usando marcadores exógenos como inulina, iothalamate, EDTA, ácido dietilenotriaminopentaacético e iohexol

oferece uma avaliação mais precisa da função renal do que as equações de estimativa. Além disso, a depuração de creatinina medida (ClCr) usando amostras de urina cronometradas (como a DCE da urina de 24 horas) às vezes é usada para avaliar a função renal. No entanto, esses métodos não são rotineiramente usados na prática clínica, e a estimativa da função renal usando uma equação amplamente aceita baseada em creatinina sérica geralmente é suficiente para estudos farmacocinéticos (FDA, 2020).

As equações baseadas em creatinina sérica incluem:

1. Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) calculada usando uma equação contemporânea amplamente aceita para a população em estudo. Na prática clínica, os valores de TFGe são padronizados para uma ASC de 1,73 m<sup>2</sup> e expressos e relatados em unidades de mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. A depuração renal de um medicamento é proporcional à TFGe individual (expressa em mL/min) e não à TFGe padronizada pela ASC, portanto, a padronização pela ASC não será apropriada em pacientes com ASCs diferentes da padrão (1,73 m<sup>2</sup>). Para individualizar a TFGe para dosagem de medicamentos, multiplique a TFGe (mL/min/1,73m<sup>2</sup>) pela ASC do paciente depois divida por 1,73.

2. Depuração de creatinina estimada (ClCr) em mL/min calculada usando a equação de Cockcroft-Gault (CG). Em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, o uso de métricas alternativas de peso corporal, como peso corporal ideal (PCI) ou peso corporal ajustado (PCA) ao calcular a ClCr, provavelmente fornecerá uma estimativa mais precisa da função renal do que o peso corporal total.

Devido à ampla disponibilidade e incorporação da TFGe na prática clínica atual, recomenda-se o uso da TFGe para determinar a função renal em estudos farmacocinéticos. No entanto, dadas as vantagens e limitações de cada método, considera-se razoável o uso da TFGe medida (usando um marcador exógeno), ClCr medida ou qualquer equação de estimativa contemporânea, amplamente aceita e clinicamente aplicável para a população em estudo para avaliar a função renal em estudos de farmacocinética (FDA, 2020).

## 18. PRINCÍPIOS DA TERAPIA MEDICAMENTOSA, DOSAGEM E PRESCRIÇÃO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA E TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL

O uso de medicamentos em pacientes com função renal comprometida pode levar a problemas por várias razões:

- Farmacocinética alterada de alguns medicamentos, ou seja, mudanças na absorção, distribuição nos tecidos, extensão da ligação a proteínas plasmáticas, metabolismo e excreção. Na insuficiência renal, esses parâmetros são frequentemente variáveis e inter-relacionados de maneira complexa. Isso pode ser ainda mais complicado se o paciente estiver passando por terapia de substituição renal (ASHLEY; DUNLEAVY; CUNNINGHAM, 2019).

- Para muitos medicamentos, alguns ou todos os parâmetros farmacocinéticos alterados e relações modificadas são desconhecidos. Em tais circunstâncias, o julgamento profissional informado de médicos e farmacêuticos deve ser usado para prever a disposição do medicamento. Isso deve ser baseado no conhecimento do medicamento, sua classe, química e farmacocinética em pacientes com função renal normal (ASHLEY; DUNLEAVY; CUNNINGHAM, 2019).

- A sensibilidade a alguns medicamentos é aumentada, mesmo que a eliminação não esteja comprometida (ASHLEY; DUNLEAVY; CUNNINGHAM, 2019).

- Muitos efeitos colaterais são particularmente mal tolerados por pacientes com comprometimento renal (ASHLEY; DUNLEAVY; CUNNINGHAM, 2019).

- Alguns medicamentos são ineficazes quando a função renal está reduzida.

- A função renal geralmente declina com a idade, e muitos idosos têm um TFG inferior a 50 mL/min, o que, devido à redução da massa muscular, pode não ser refletido por um aumento da creatinina. Portanto, é justificável assumir um comprometimento renal leve ao prescrever para idosos (ASHLEY; DUNLEAVY; CUNNINGHAM, 2019).

### 18.1. Absorção: Biodisponibilidade

Biodisponibilidade (F) é a porção de uma dose de medicamento que entra na circulação sistêmica após a administração por uma via não intravenosa. Medicamentos

administrados por via intravenosa têm 100% de biodisponibilidade, enquanto medicamentos administrados por outras vias passam por uma série de membranas biológicas antes de entrar na circulação sistêmica, de modo que apenas uma fração pode atingir a circulação (CERVELLI; RUSS, 2019).

Após a administração oral, o fígado pode metabolizar um medicamento durante a "primeira passagem" quando é absorvido ou posteriormente quando é entregue pelo fluxo sanguíneo sistêmico. O metabolismo de primeira passagem pode reduzir significativamente a absorção. A mucosa gastrointestinal também atua como uma barreira à absorção, metabolizando medicamentos ou retardando a absorção (CERVELLI; RUSS, 2019).

A insuficiência renal pode influenciar a absorção, embora os efeitos sejam difíceis de quantificar e os exemplos clínicos sejam limitados. O edema gastrointestinal pode limitar a absorção oral de medicamentos (por exemplo, furosemida oral na síndrome nefrótica). Náuseas e vômitos devido à uremia podem prejudicar a absorção e o tempo de contato entre um medicamento e a mucosa gastrointestinal. Em pacientes com uremia avançada, o efeito alcalinizante da ureia salivar pode diminuir a absorção de medicamentos que são melhor absorvidos em um meio ácido. Ligantes de fosfato de íons metálicos comumente prescritos podem diminuir a absorção de medicamentos, formando complexos não absorvíveis com eles (CERVELLI; RUSS, 2019).

Alterações no débito cardíaco na insuficiência renal podem reduzir a taxa e a extensão da absorção de medicamentos com metabolismo de primeira passagem significativo. Aumento na absorção em pacientes com comprometimento renal devido a metabolismo de primeira passagem reduzido é observado com alguns  $\beta$ -bloqueadores, dextropropoxifeno e dihidrocodeína. Comorbidades em pacientes renais também podem ter um efeito; por exemplo, a absorção pode ser errática devido à neuropatia gastrointestinal diabética (CERVELLI; RUSS, 2019).

## 18.2. Distribuição

### 18.2.1. Volume de Distribuição

Após a absorção, os medicamentos podem se distribuir do plasma para um compartimento extravascular. Cada medicamento tem um volume de distribuição

característico ( $V_d$ ), que é na verdade um  $V_d$  aparente, pois não corresponde a um espaço anatómico, mas relaciona a quantidade do medicamento no corpo à sua concentração plasmática. O  $V_d$  é usado para calcular a dose de carga para atingir uma concentração plasmática desejada ( $V_d = \text{dose}/[\text{plasma}]$ ). Medicamentos hidrossolúveis tendem a ser restritos ao espaço de fluido extracelular e têm um  $V_d$  relativamente pequeno. Medicamentos lipossolúveis penetram nos tecidos do corpo e têm um  $V_d$  grande. Aumento no  $V_d$  pode ocorrer com edema, ascite ou infecção, especialmente para medicamentos solúveis em água; se doses usuais forem administradas, concentrações baixas resultarão. Por outro lado, a perda muscular ou a depleção de volume podem diminuir o  $V_d$  de medicamentos solúveis em água, e doses usuais produzem altas concentrações (CERVELLI; RUSS, 2019).

### 18.2.2. Ligação a Proteínas Plasmáticas

Medicamentos podem se ligar extensivamente a proteínas plasmáticas (tabela 5). A fração livre (não ligada) de um medicamento geralmente é a parte que exerce um efeito farmacológico. Se a ligação a proteínas for reduzida, uma maior fração livre estará disponível para qualquer concentração total de medicamento, o que pode aumentar a atividade do medicamento. Ácidos orgânicos geralmente têm um único local de ligação na albumina, enquanto bases orgânicas têm múltiplos locais de ligação em glicoproteínas. A ligação a proteínas pode ser alterada em pacientes com comprometimento renal, especialmente quando a albumina sérica está baixa (por exemplo, na síndrome nefrótica) ou quando as toxinas urêmicas deslocam medicamentos dos locais de ligação. Prever o efeito de mudanças na ligação a proteínas é difícil. Por exemplo, uma diminuição na ligação a proteínas significa que mais medicamento livre está disponível no local de ação, mas também que mais está disponível para metabolismo ou excreção renal (CERVELLI; RUSS, 2019).

Dessa forma, concentrações plasmáticas mais baixas podem ocorrer e a meia-vida do medicamento pode diminuir em vez de aumentar. A fenitoína, por exemplo, tem uma diminuição acentuada na ligação a proteínas em pacientes com comprometimento renal, e a toxicidade pode ocorrer apesar de concentrações plasmáticas totais normais ou baixas devido a um aumento na fração livre. Com a albuminúria, o medicamento ligado também pode ser perdido, o que pode explicar parcialmente a refratariedade dos pacientes nefróticos aos diuréticos. Em pacientes com doença renal crônica (DRC), altos níveis

plasmáticos de alfa-1-glicoproteína ácida são induzidos em casos de inflamação aguda e crônica, o que pode aumentar a ligação do medicamento (CERVELLI; RUSS, 2019).

Tabela 5: Influência da disfunção renal sobre a ligação de fármacos às proteínas plasmáticas.

Grande influência	Pequena influência
Albumina: Sítios de ligação para drogas mais ácidas	
Barbitúricos (↓)	Ácido ascórbico (↑)
Benzodiazepinas (↑)	Valproato (↓)
Carbamazepina (↑)	Nafcilina (↑)
Fibratos (↑)	Ácidos graxos (↑)
Furosemida (↓)	Fenilbutazona (↓)
Micofenolato mofetil (↑)	Probenecid (↑)
Penicilinas (↑)	Tiopental (↓)
Fenitoína (↓)	Varfarina (↓)
Sulfonamidas (↓)	Tiroxina (↓)
Globulinas: Sítios de ligação de drogas mais básicas	
Digoxina (↓)	Adenosina (↑)
Metadona (↑)	Amitriptilina (↑)
Propranolol (↑)	Cloranfenicol (↑)

(↓) - indica redução da ligação às proteínas plasmáticas quando com disfunção renal; (↑) - indica aumento da ligação às proteínas plasmáticas quando com disfunção renal. Entretanto, definir a relevância clínica é difícil de prever. Fonte: Adaptado de Cervelli; Russ (2019).

### 18.3. Metabolismo

O metabolismo de medicamentos é principalmente uma função hepática pela qual os medicamentos são convertidos em substâncias mais hidrossolúveis, o que promove a eliminação pelos rins e pela bile. Apesar da suposição de que a depuração não renal é inalterada, o comprometimento renal pode alterar e retardar o metabolismo de medicamentos. É importante observar que alguns medicamentos têm metabólitos ativos ou tóxicos que são eliminados pelos rins; embora insignificantes com a função renal normal, esses metabólitos podem se acumular em pacientes com comprometimento renal (CERVELLI; RUSS, 2019).

## 18.4. Eliminação

O rim é o órgão mais importante para a eliminação de medicamentos e metabólitos. A depuração total de medicamentos equivale ao volume aparente de sangue ou plasma a partir do qual o medicamento é eliminado por unidade de tempo e é expresso como a dose dividida pela área sob a curva de concentração do medicamento (AUC). A meia-vida descreve o tempo necessário para que as concentrações plasmáticas diminuam pela metade e está relacionada ao Vd e à depuração. A quantificação da eliminação de medicamentos pelo rim é expressa como depuração renal, que depende do fluxo sanguíneo renal e da capacidade do rim de remover o medicamento. A depuração renal de medicamentos é o equilíbrio entre sua taxa de filtração glomerular, secreção tubular renal e reabsorção tubular. A filtração glomerular depende do tamanho molecular (<10 kDa), carga e ligação a proteínas (aumentada quando a ligação diminui). A secreção de medicamentos eliminados por transporte tubular pode mudar com a doença renal, mas a medição da função tubular é difícil. Na prática, à medida que a TFG diminui, medicamentos (e metabólitos) eliminados pelo rim são excretados mais lentamente, e sua meia-vida é prolongada (CERVELLI; RUSS, 2019).



## 19. PRINCÍPIOS DE PRESCRIÇÃO PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA E TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL

Idealmente, as recomendações de modificação de dose devem ser feitas comparando a farmacocinética de um medicamento em estágios variados de comprometimento renal em relação à função normal. No entanto, a falta de dados confiáveis e fatores individuais do paciente limitam tais generalidades, e o julgamento clínico sobre a capacidade de um paciente de tolerar um medicamento é vital. Os nomogramas, tabelas e recomendações de computador de dose são úteis, mas não necessariamente associados a melhores resultados. Os médicos e farmacêuticos devem usar o julgamento clínico para avaliar cada situação individualmente, escolher um esquema de dosagem com base em fatores específicos desse paciente e avaliar continuamente a resposta à terapia (CERVELLI; RUSS, 2019).

### 19.1. Estimativa da Função Renal para Dosagem de Medicamentos

A estimativa da função renal é essencial na dosagem de medicamentos renais. Quanto maior o grau de comprometimento renal, maior é a necessidade potencial de modificação da dose. Com exceções, a modificação de dose geralmente não é clinicamente necessária até que a TFG seja inferior a 30 mL/min. A avaliação da função renal para auxiliar na dosagem de medicamentos não é uma ciência precisa. O que é essencial para a tomada de decisão clínica é a conscientização de que a função renal está comprometida, e aproximadamente em que medida, em vez de conhecer a TFG precisa. Para prescrição de medicamentos, o comprometimento renal geralmente é classificado como leve (30 a 60 mL/min), moderado (10 a 30 mL/min) ou grave (<10 mL/min ou em diálise) (CERVELLI; RUSS, 2019).

Para o cálculo da dose de medicamentos, a estimativa da TFG geralmente é suficiente. A equação de Cockcroft-Gault foi o método mais amplamente utilizado e aceito para o cálculo da dose de medicamentos. A fórmula de Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD) e a fórmula da Colaboração de Epidemiologia da Doença Renal Crônica (CKD-EPI), se não forem corrigidas para a ASC, podem levar a recomendações diferentes das obtidas pela equação de Cockcroft-Gault. Uma limitação importante de todas as estimativas de função renal é a imprecisão das estimativas de

ponto único quando a função renal está mudando rapidamente. Isso pode levar a uma superestimação ou subestimação da função renal e à subdosagem ou superdosagem. Em pacientes com injúria renal aguda grave (IRA), o declínio na TFG é tão rápido que os pacientes devem receber dosagens apropriadas para uma TFG abaixo de 10 mL/min. O oposto é verdadeiro em pacientes com melhora rápida da função renal após IRA ou no início do pós-transplante (CERVELLI; RUSS, 2019).

## 19.2. Atividade e Toxicidade de Metabólitos

É essencial considerar a atividade (ou toxicidade) dos metabólitos de medicamentos, além da atividade do próprio medicamento base. Metabólitos eliminados pelos rins podem se acumular, levando a uma ação ou toxicidade aumentada (CERVELLI; RUSS, 2019).

## 19.3. Fração de Medicamento Ativo (e Metabólito Ativo ou Tóxico) Excretado Inalterado na Urina

Quanto maior a fração do medicamento ativo ou metabólito excretada inalterada pelos rins (fe), maior é a necessidade de modificação da dose. Normalmente, é clinicamente necessário ajustar as doses apenas se o fe for maior do que 25% a 50%. O fe relatado frequentemente é determinado a partir de estudos que não distinguem entre o medicamento original e os metabólitos. A contribuição de metabólitos inativos e não tóxicos na eliminação renal global de medicamentos pode exagerar o potencial de dano. Os metabólitos ativos ou tóxicos devem ser avaliados separadamente quanto à dependência da eliminação renal da mesma forma que o medicamento base (CERVELLI; RUSS, 2019).

## 19.4. Índice Terapêutico do Medicamento ou Metabólitos

A decisão de modificar a dosagem em pacientes com comprometimento renal é influenciada pela janela terapêutica ou índice do medicamento. A janela terapêutica é a faixa de concentrações plasmáticas do medicamento que abrange a concentração mínima para eficácia clínica e toxicidade. O índice terapêutico é a relação entre essas

concentrações. Se a janela terapêutica for ampla (por exemplo, muitas penicilinas), pode não haver necessidade clínica de modificar a dose, apesar da eliminação renal significativa ou do comprometimento renal. Se a janela terapêutica for estreita (por exemplo, digoxina), a modificação da dose é mais crítica. Os clínicos devem avaliar a relevância clínica do aumento da exposição ao medicamento ou metabólitos (CERVELLI; RUSS, 2019).

## 19.5. Evitando Medicamentos Nefrotóxicos

Uma ampla variedade de medicamentos pode causar nefrotoxicidade. A nefrotoxicidade idiossincrática (por exemplo, nefrite intersticial) é imprevisível e independente da dose. A nefrotoxicidade relacionada à hemodinâmica previsível pode ocorrer com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), diuréticos, anti-hipertensivos e laxantes. Nefrotoxinas tubulares diretas incluem aminoglicosídeos, vancomicina, anfotericina, cisplatina, inibidores da calcineurina (ICNs) e meios de contraste radiográfico. Obstrução do trato urinário pode ocorrer com a cristalização tubular de aciclovir, rabdomiólise induzida por estatina ou uso de antidepressivos tricíclicos. Em pacientes em diálise sem função renal residual significativa, o uso de medicamentos nefrotóxicos pode ser aceitável (CERVELLI; RUSS, 2019).

As informações sobre medicamentos não têm uma abordagem consistente para o ajuste de doses de medicamentos no contexto da doença renal. Por exemplo, a dosagem de metformina e rivaroxabana é baseada na depuração de creatinina (presumivelmente eCrCl Cockcroft-Gault), eplerenona no TFG<sub>e</sub>, e ácido tranexâmico no TFG<sub>e</sub> ou creatinina sérica, dependendo do recurso. Para lítio ou sotalol, a orientação para a redução da dose geralmente é vaga, e é recomendada uma abordagem conservadora para a dosagem inicial e titulação (STEFANI; SINGER; ROBERTS, 2019).

Pequenas variações no TFG<sub>e</sub> não são susceptíveis de ser clinicamente significativas e não devem levar a um ajuste imediato de dose (ou interrupção), mas sim a uma monitorização contínua da função renal (STEFANI; SINGER; ROBERTS, 2019).

## 20. DICAS DE PRÁTICA!

Ao longo deste livro você pôde ter dicas importantes sobre como avaliar melhor a função renal dos pacientes. Abaixo, temos mais algumas dicas importantes para sua prática diária.

### 20.1. Dicas aplicáveis à maioria dos pacientes

- Considere o TFGe ao dosar medicamentos eliminados pelos rins.

Muitos medicamentos e/ou seus metabólitos ativos são excretados pelos rins. Deixar de considerar adequadamente o efeito do TFG ao projetar regimes de dosagem apropriados pode predispor uma pessoa a falhas no tratamento ou eventos adversos. Embora as diretrizes para o ajuste do regime de dosagem em diferentes gravidades da DRC fornecidas pelo fabricante estejam amplamente disponíveis em farmacopeias, livros didáticos, referências online ou procedimentos locais, pode haver diferenças significativas nas informações fornecidas por esses recursos (KDIGO, 2023).

- Para a maioria das pessoas e cenários clínicos, equações de TFGe validadas usando CrS são apropriadas para dosagem de medicamentos (KDIGO, 2023)
- Quando a precisão é necessária para a dosagem (por exemplo, devido a uma faixa terapêutica estreita ou tóxica) e/ou as estimativas podem ser pouco confiáveis, o uso de equações que combinam creatinina e cistatina C ou TFG medido pode ser indicado.

Uma avaliação do TFG é importante para orientar as decisões relacionadas à escolha e dosagem de medicamentos. Já abordamos a precisão das equações de TFGe validadas, bem como as indicações para o uso de TFGe-Cr-cis ou TFG-m. Há inconsistência entre esta orientação e aquelas encontradas nos folhetos de instruções ou referências de origem clássica para dosagem de medicamentos. As agências reguladoras não exigiram universalmente estudos de farmacocinética em função anormal do rim para aprovação de medicamentos. Além disso, embora a fórmula de Cockcroft Gault para

estimar CrCl tenha sido usada em muitos estudos farmacocinéticos do passado que servem de base para a dosagem de medicamentos, há várias preocupações com essa equação: ela foi desenvolvida em uma era em que a necessidade de padronização das medições de creatinina não era apreciada, mulheres e negros não foram incluídos, e há preocupações com o uso do peso, que pode ser afetado por edema ou obesidade. No entanto, até o momento, poucos estudos foram conduzidos para comparar diferentes equações para TFGe no contexto de dosagem de medicamentos/farmacocinética, etc. Agora, há um reconhecimento por grandes agências reguladoras de que "qualquer equação de estimativa de TFG contemporânea, amplamente aceita e clinicamente aplicável, é considerada razoável para avaliar o TFG em estudos farmacocinéticos" (KDIGO, 2023).

- Em pessoas com extremos de peso corporal, o TFGe não ajustado para a superfície corporal (ASC) pode ser indicado, especialmente para medicamentos com faixa terapêutica estreita ou que exigem uma concentração mínima para ser eficaz (KDIGO, 2023).

Para a avaliação da DRC, é relevante comparar o TFG de acordo com um tamanho corporal padrão. Por esse motivo, equações de estimativa de TFG foram desenvolvidas em unidades de mL/min por 1,73 m<sup>2</sup>. O uso de valores de TFGe não indexados (mL/min) deve ser considerado para decisões de dosagem de medicamentos. Diferenças na dose prescrita usando mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> ou mL/min só ocorrerão para indivíduos muito grandes ou muito pequenos (KDIGO, 2023).

Isso é particularmente relevante se o TFGe do paciente estiver próximo de um limiar que exige ajuste de dose, se o paciente tiver uma ASC significativamente diferente de 1,73 m<sup>2</sup> e se o medicamento exigir uma concentração mínima para ser eficaz (por exemplo, antimicrobianos) (STEFANI; SINGER; ROBERTS, 2019).

Nesses casos, o TFGe deve ser corrigido (desindexado) para a ASC segundo a seguinte equação (KIDNEY HEALTH AUSTRALIA, 2020):

$$\begin{aligned} TFGe \text{ por CKD} - EPI \text{ (mL/min/1,73m}^2) \times ASC \text{ do paciente (m}^2) \div 1,73 \\ = TFGe \text{ em mL/min} \end{aligned}$$

$$\text{Onde: } ASC_{Du Bois} = 0,007184 \times \text{peso (Kg)}^{0,425} \times \text{altura (cm)}^{0,725}$$

Além disso, a eficácia e toxicidade do medicamento devem ser monitoradas. O monitoramento terapêutico de medicamentos também é útil para alguns medicamentos, como digoxina, lítio e potencialmente anticoagulantes orais (STEFANI; SINGER; ROBERTS, 2019).

Considere e adapte a dosagem de medicamentos em pessoas em que o TFG, determinantes não TFG dos marcadores de filtração ou volume de distribuição não estão em estado constante (steady state) (KDIGO, 2023).

Em pacientes com estado de saúde em rápida mudança, pode ser um desafio estimar o TFG. As concentrações séricas de marcadores de filtração podem estar mudando devido alterações no TFG real e/ou em determinantes não TFG do marcador. Em tais situações, para pessoas que requerem medicamentos afetados por ou que poderiam afetar o TFG, os profissionais de saúde devem avaliar regularmente o risco, benefícios e o valor do medicamento, considerar doses mais altas ou mais baixas do que as indicadas. Quando possível, use testes de níveis de medicamentos para orientar a dosagem (KDIGO, 2023).

## 20.2. Ajuste de dose em câncer

O TFG desempenha um grande papel na determinação da terapia anticâncer, incluindo seleção de agentes anticâncer, dosagem e elegibilidade para medicamentos investigacionais e ensaios clínicos. Na maioria dos casos, os métodos recomendados pelas diretrizes de prática geral para avaliação do TFG podem ser adotados na prática oncológica e em ensaios clínicos. E a TFG ajustada para BSA pode ser indicada para situações específicas, como a dosagem de carboplatina, e a TFG-m direta como o método preferido para orientar a dosagem inicial para um grupo selecionado de medicamentos anticâncer, incluindo, mas não se limitando à carboplatina, cisplatina e metotrexato, ou em pacientes com câncer em que a TFG pode ser imprecisa (KDIGO, 2023).

## 20.3. Ajuste de dose em crianças/neonatos

Além da dosagem baseada no peso usual para crianças, devem ser seguidas orientações específicas sobre dosagem de medicamentos para neonatos, que têm TFG menor do que os que estão fora do período neonatal (KDIGO, 2023).

## 20.4. Ajuste de dose na gravidez

A creatinina diminui fisiologicamente durante a gravidez devido à hiperfiltração glomerular, e a ASC varia. Isso cria desafios para o uso de equações de TFG ou TFGe. Nestas situações, para pessoas que necessitam de medicamentos que são afetados pelo TFG ou que poderiam afetá-lo, os profissionais de saúde devem avaliar regularmente o risco, o benefício e o valor dos medicamentos (KDIGO, 2023).

## REFERÊNCIAS

ASHLEY, C.; DUNLEAVY, A.; CUNNINGHAM, J. (org.). **The renal drug handbook: the ultimate prescribing guide for renal practitioners**. 5th editioned. Boca Raton London New York: CRC Press, 2019.

BAILEY, M. A.; UNWIN, R. J. Renal Physiology. *Em*: FEEHALLY, J. *et al.* (org.). **Comprehensive clinical nephrology**. Sixth editioned. Edinburgh: Elsevier, 2019. p. 14.

BETTS, J. G. *et al.* **Anatomy and Physiology**. 2. ed. Houston: OpenStax; Rice University, 2022. *E-book*. Disponível em: <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/1-introduction>. Acesso em: 13 set. 2023.

CERVELLI, M.; RUSS, G. R. Principles of Drug Therapy, Dosing, and Prescribing in Chronic Kidney Disease and Renal Replacement Therapy. *Em*: FEEHALLY, J. *et al.* (org.). **Comprehensive clinical nephrology**. Sixth editioned. Edinburgh: Elsevier, 2019.

CKD-EPI. **Drug Dosing**. [S. l.], 2014. Disponível em: <https://ckdepi.org/equations/drug-dosing/>. Acesso em: 8 out. 2023.

CREATININE CLEARANCE (COCKCROFT-GAULT EQUATION). [S. l.], 2023. Disponível em: <https://www.mdcalc.com/calc/43/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation>. Acesso em: 8 out. 2023.

EATON, D.; POOLER, J. **Fisiologia renal de Vander**. Tradução: Patricia Lydie Voeux. 8. ed. Porto Alegre: AMHG, 2016.

FDA. **Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing**. FDA, , 2020. Disponível em: [https://downloads.regulations.gov/FDA-2010-D-0133-0022/attachment\\_1.pdf](https://downloads.regulations.gov/FDA-2010-D-0133-0022/attachment_1.pdf). Acesso em: 8 out. 2023.

INKER, L. A.; LEVEY, A. S. Assessment of Glomerular Filtration Rate. *Em*: FEEHALLY, J. *et al.* (org.). **Comprehensive clinical nephrology**. Sixth editioned. Edinburgh: Elsevier, 2019.

JMARCHN. **Nephron**. [S. l.], 2022. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nephron\\_simple\\_numbers.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nephron_simple_numbers.svg). Acesso em: 12 nov. 2023.

KDIGO (org.). **KDIGO 2023 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE**. , 2023. Disponível em:



[https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2023-CKD-Guideline-Public-Review-Draft\\_5-July-2023.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2023-CKD-Guideline-Public-Review-Draft_5-July-2023.pdf). Acesso em: 5 out. 2023.

KIBBLE, J. D. **The big picture physiology: medical course & step 1 review**. Second editioned. New York: McGraw Hill, 2020.

KIDNEY FAILURE RISK CALCULATION. *Em*: NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. 2023. Disponível em: <https://kidneyfailurerisk.com/>. Acesso em: 9 out. 2023.

KIDNEY HEALTH AUSTRALIA (org.). **The Chronic Kidney Disease (CKD) Management in Primary Care**. 4. ed. Australia: Kidney Health Australia, 2020. *E-book*. Disponível em: [https://kidney.org.au/uploads/resources/CKD-Management-in-Primary-Care\\_handbook\\_2020.1.pdf](https://kidney.org.au/uploads/resources/CKD-Management-in-Primary-Care_handbook_2020.1.pdf). Acesso em: 14 out. 2023.

KIRSZTAJN, G. M. *et al.* Fast Reading of the KDIGO 2012: Guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 63-73, 2014.

KIRSZTAJN, G. M.; SALGADO, J. V. L. **Atendimento ao Portador de Doença Renal: Avaliação Clínica, Laboratorial e por Imagem**. São Luis: UNA-SUS/UFMA, 2014. *E-book*. Disponível em: [https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/2023/1/livro\\_unidade\\_1.pdf](https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/2023/1/livro_unidade_1.pdf). Acesso em: 8 out. 2023.

KRIZ, W.; ELGER, M. Renal anatomy. *Em*: JOHN FEEHALLY *et al.* (org.). **Comprehensive clinical nephrology**. Sixth editioned. Edinburgh: Elsevier, 2019. p. 1.

MADHERO88. **Fisiología de la nefrona**. [S. l.], 2016. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Physiology\\_of\\_Nephron\\_es.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Physiology_of_Nephron_es.svg).

MATZKE, G. R. *et al.* Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Kidney International**, [s. l.], v. 80, n. 11, p. 1122-1137, 2011.

MCINTOSH, J. F.; MÖLLER, E.; VAN SLYKE, D. D. STUDIES OF UREA EXCRETION. III. **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 467-483, 1928.

MICHAŁ KOMORNICZAK. **Scheme of filtration barrier (blood-urine) in the kidney**. [S. l.], 2008. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Filtration\\_barrier.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Filtration_barrier.svg). Acesso em: 16 nov. 2023.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE; SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica**. 4 ago. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt->

br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-15-pcdt-dmo-na-drc.pdf. Acesso em: 12 nov. 2023.

M.KOMORNICZAK. **Esquema da estrutura do glomérulo renal.** [S. l.], 2009. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Renal\\_corpuscle.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Renal_corpuscle.svg). Acesso em: 15 nov. 2023.

NIDDK. Historical TFGe Calculator. *Em: HEALTH INFORMATION.* dez. 2022. Disponível em: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/kidney-disease/laboratory-evaluation/glomerular-filtration-rate-calculators/historical>. Acesso em: 5 out. 2023.

PARIKH, S. V.; HADDAD, N. J.; HEBERT, L. A. Retarding Progression of Kidney Disease. *Em: FEEHALLY, J. et al. (org.). Comprehensive clinical nephrology.* Sixth edition. Edinburgh: Elsevier, 2019.

SERVIER MEDICAL ART BY SERVIE. **Nephron.** [S. l.], 2023. Disponível em: [https://smart.servier.com/smart\\_image/nephron/](https://smart.servier.com/smart_image/nephron/). Acesso em: 12 nov. 2023.

STEFANI, M.; SINGER, R. F.; ROBERTS, D. M. How to adjust drug doses in chronic kidney disease. *Australian Prescriber*, [s. l.], v. 42, n. 5, p. 163, 2019.

VISÃO HOSPITALAR. 4 erros que alteram o resultado do exame de urina - e você não pode cometer. *Em: 2023.* Disponível em: <https://revistavisaohospitalar.com.br/4-erros-que-alteram-o-resultado-do-exame-de-urina-e-voce-nao-pode-cometer/>. Acesso em: 16 nov. 2023.

ZEITLER, E. **MDRD TFG Equation.** [S. l.], 2023. Disponível em: <https://www.mdcalc.com/calc/76/mdrd-TFG-equation>. Acesso em: 8 out. 2023.