

Avaliação da função renal em pacientes hipertensos

Measurement of kidney function in patient with hypertension

Gérson Luis da Silva Nunes¹

RESUMO

Pacientes com hipertensão apresentam maior risco de desenvolver insuficiência renal crônica por nefrosclerose benigna. A avaliação da função renal em pacientes com hipertensão tem vários propósitos. O primeiro é estabelecer se o paciente tem nefropatia como causa da hipertensão. O segundo é definir a natureza e atividade da nefropatia. O terceiro é avaliar o grau de alteração na função renal. A taxa de filtração glomerular (TFG) é amplamente aceita como a melhor medida do funcionamento renal. Não pode ser mensurada diretamente, sendo estimada pelo *clearance* urinário de um marcador de filtração. As estimativas da TFG baseadas em marcadores de filtração exógenos, como inulina, são muito trabalhosas e dispendiosas para o uso rotineiro. A estimativa da TFG usando marcadores de filtração endógenos é mais factível. A concentração da creatinina sérica, a depuração da creatinina endógena e as equações para estimar a TFG utilizando a creatinina sérica são as técnicas mais freqüentemente utilizadas. As limitações dessas técnicas serão discutidas.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial sistêmica, função renal, testes de função renal.

ABSTRACT

Patients with hypertension are at increased risk of developing chronic renal failure due to benign nephrosclerosis. Evaluation of kidney function in a patient with hypertension has several purposes. The first involves ascertaining whether or not the patient has nephropathy as the cause of the hypertension. The second is to define its nature and activity. The third involves assessment of the degree of alteration of kidney function. Glomerular filtration rate (GFR) is widely accepted as the best overall measure of kidney function. The GFR cannot be measured directly. Instead, it is estimated from the urinary clearance of a filtration marker. Estimation of GFR based on exogenous markers, such as inulin, are far too cumbersome and expensive for routine use. Estimation of GFR using endogenous filtration markers is more feasible. Serum creatinine concentration, urinary clearance of creatinine and estimating equation for GFR using serum creatinine are the most often used techniques. The limitations of these techniques will be discussed.

KEY WORDS

Hypertension, kidney function tests, kidney failure.

INTRODUÇÃO

Pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) prolongada e não controlada apresentam risco aumentado de desenvolver dano renal com estabelecimento de insuficiência renal crônica (IRC). Com o passar dos anos, a persistência de níveis de

pressão arterial (PA) elevados determina alterações estruturais progressivas nas artérias e arteríolas renais, com hipertrofia da camada muscular, duplicação da lâmina elástica interna e espessamento da camada íntima, algumas vezes com deposição de material hialino subintimal. Em virtude do estreitamento da

Recebido: 3/4/2007 Aceito: 7/5/2007

¹ Mestre em Nefrologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), orientador no Ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Correspondência para: Gérson Luis da Silva Nunes. Serviço de Cardiologia/Unidade de Hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2.350 – 90035-003 – Porto Alegre, RS. Fone/Fax: (51) 3222-4700/2101-8433/3235-2572. E-mail: gl_nunes@terra.com.br

luz das arteríolas renais aferentes e eferentes, ocorrem danos glomerulares e tubulointersticiais¹.

Sabe-se hoje que a incidência de IRC terminal secundária à HAS não acontece com a frequência que se supunha no passado. Uma coorte baseada nos dados de amostragem do Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) avaliou a incidência de IRC em 332.544 homens em um período de 16 anos². A exposição foi aferição da PA de consultório e os desfechos foram IRC terminal com necessidade de diálise ou transplante renal ou morte por IRC. O risco absoluto foi de 5,3 casos/100.000/ano para indivíduos com PA menor que 120/80 mmHg. A incidência foi aumentando progressivamente dentro das várias faixas de PA até 187,1 casos/100.000/ano em indivíduos com PA sistólica \geq 210 mmHg ou PA diastólica \geq 120 mmHg. A maior limitação desse estudo decorre da falta de informação sobre nefropatia preexistente na maior parte da amostra. Isto levanta a dúvida se os indivíduos que evoluíram para IRC já não eram portadores de doença renal.

Em 2005, publicou-se um estudo que, associado à simplicidade do desenho e aliado ao grande poder estatístico, transformou-o na melhor evidência disponível sobre causação de dano renal provocado pela pressão arterial. Foram avaliados 316.675 adultos que não tinham alteração renal clinicamente identificada pelo exame de urina e dosagem da creatinina. A exposição era a medida da PA de consultório e o desfecho era entrar em diálise, transplantar ou morrer por IRC. O risco absoluto foi de 4,5 casos/100.000/ano para indivíduos com PA menor que 120/80 mmHg. A incidência foi aumentando progressivamente dentro das várias faixas de PA até 43,7 casos/100.000/ano em indivíduos com PA sistólica \geq 210 mmHg ou PA diastólica \geq 120 mmHg. Diferenças no risco absoluto entre indivíduos das etnias negra e branca foram marcantes, sendo cinco vezes maiores nos primeiros³.

A HAS é comum em todas as formas de nefropatia, congênita ou adquirida, e, quando presente, acelera a perda de função renal e frequentemente estabelece um círculo vicioso no qual a HAS piora o dano renal que causa mais hipertensão. Há fortes evidências de que o controle dos níveis de PA diminui a velocidade de progressão da perda de função renal⁴.

A avaliação da função renal em pacientes hipertensos tem vários propósitos⁵. O primeiro envolve o diagnóstico de nefropatia que cause HAS, definindo sua natureza e atividade. Essa avaliação é feita por meio da história, exame físico e vários exames subsidiários, como o exame do sedimento urinário, medida de proteinúria, microalbuminúria, exames de imagem, exames específicos para determinadas patologias, como provas reumatológicas, sorologias para doenças infecciosas e até biópsia renal. A segunda envolve a quantificação do grau de

comprometimento da função renal, tópico sobre o qual será concentrado este artigo.

FUNÇÃO RENAL

O rim desempenha processos essenciais à manutenção da vida e, quando se desenvolve uma patologia renal, alguns desses processos ou todos podem ser afetados.

Participa da manutenção da composição adequada do meio extracelular que é requerida para o adequado funcionamento das células. Esta é obtida pela excreção de produtos do metabolismo, regulação individual da concentração de eletrólitos, como sódio, potássio, hidrogênio, por meio da filtração glomerular, secreção e reabsorção tubulares e manutenção da volemia mediante a regulação da concentração urinária.

Secreta vários hormônios que participam da regulação das hemodinâmicas sistêmica e renal (renina, prostaglandinas, bradicinina), da produção de hemácias (eritropoetina), do metabolismo ósseo (calcitriol). Participa do catabolismo de peptídeos hormonais, gliconeogênese e depuração de drogas.

Das várias funções renais, a medida da taxa de filtração glomerular (TFG) é amplamente aceita como a melhor quantificação do funcionamento renal. A doença renal crônica é definida e classificada pela sua medida (Tabela 1)⁵⁻⁷.

Tabela 1. Estágios da doença renal crônica

Estágio	Descrição	TFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Dano renal com TFG normal ou aumentada	\geq 90
2	Dano renal com TFG levemente diminuída	60-89
3	TFG moderadamente diminuída	30-59
4	TFG gravemente diminuída	15-29
5	IRC terminal	< 15 (ou diálise)

Doença renal crônica é definida tanto como dano renal ou TFG < 60 ml/min/1,73 m² por mais de 3 meses.

Dano renal é definido como anormalidades patológicas ou marcadores de dano, incluindo anormalidades em exames de sangue ou urina ou exames de imagem.

AVALIAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

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

remanescentes. Assim, um indivíduo que perde metade da massa de néfrons não apresenta necessariamente metade da função renal normal. Portanto, TFG estável não implica necessariamente doença estável⁶.

Não é possível medir a TFG diretamente, mas sim estimá-la pelo *clearance* urinário de um marcador ideal de filtração. O *clearance* é definido como a taxa na qual uma determinada substância é removida do plasma por unidade de concentração; especifica um volume de plasma do qual toda a substância é removida por unidade de tempo (ml/min, por exemplo). As características desse marcador ideal estão listadas na tabela 2⁵⁻⁹.

Tabela 2. Características do marcador ideal de filtração para medida da TFG

Taxa constante de produção (ou infundido numa velocidade constante)
Livremente filtrado nos glomérulos (mínima ligação a proteínas)
Ausência de reabsorção tubular
Ausência de secreção tubular
Não sofrer alterações moleculares durante a passagem pelo rim
Ausência de metabolismo ou excreção extra-renal
Para marcadores exógenos: seguro, conveniente, facilmente disponível, barato, fisiologicamente inerte (não alterar a TFG)

Em condições ideais, o marcador terá a sua concentração plasmática totalmente dependente do *clearance* renal e poderá acuradamente refletir a TFG. A sua concentração no filtrado glomerular será igual à concentração sérica. Nessa circunstância,

$$\text{Marcador filtrado} = \text{marcador excretado}$$

O marcador filtrado é igual à TFG vezes a concentração plasmática (P), e o marcador excretado é igual ao produto da concentração na urina (U) e do fluxo urinário (V). Então,

$$\begin{aligned} \text{TFG (ml/min)} \times P \text{ (mg/ml)} &= U \text{ (mg/ml)} \times V \text{ (ml/min)} \\ \text{TFG} &= U \times V / P \end{aligned}$$

USO DE MARCADOR EXÓGENO PARA MEDIDA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

O padrão-ouro de marcador exógeno é a inulina, que é um polímero da frutose com 5.200 dáltons encontrado em alguns vegetais. É fisiologicamente inerte, não se liga a proteínas plasmáticas, não é secretada, absorvida, sintetizada nem metabolizada pelo rim. Dessa maneira, toda a insulina filtrada pelos glomérulos será igual à quantidade excretada na urina. A técnica pouco mudou desde a sua descrição em 1938. Normalmente,

o paciente recebe de 10 a 15 ml/kg de água via oral, para garantir um fluxo urinário de 4 ml/min. Quando o fluxo é atingido, é administrado um *bolus* de inulina, seguido de uma infusão contínua da substância, para manter estável o nível plasmático. A cada 30 minutos são coletadas amostras de sangue e urina, geralmente de três a cinco vezes. Para exatidão no tempo de coleta da urina, recomenda-se a sondagem vesical. A inulina é uma substância escassa e dispendiosa. A técnica é trabalhosa e desconfortável para o paciente, eliminando-a assim do uso rotineiro na prática clínica^{6,8,10,11}.

Vários outros métodos alternativos de *clearance* menos problemáticos foram validados, incluindo substâncias radioativas e não radioativas, com técnica de administração em *bolus*, *clearance* plasmático em vez de urinário e uso de gamacâmara. Todos permanecem ainda muito complicados e dispendiosos para a prática clínica rotineira na maioria dos locais de atendimento^{6,8,10,12}.

USO DE MARCADOR ENDÓGENO PARA MEDIDA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

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

A creatinina é um derivado de aminoácido com 113 dáltons oriunda do metabolismo muscular e da ingestão de carne. É gerada no músculo a partir de uma reação não enzimática da creatina e fosfocreatina. A sua produção e liberação pelo músculo são praticamente constantes. A geração é diretamente proporcional à massa muscular, que varia de acordo com a idade, sexo e etnia, sendo afetada por condições que causam perda muscular. O consumo de carne afeta o nível de creatinina porque a carne tem creatina, que pode ser convertida em creatinina pelo cozimento (Tabela 3)^{6,8,10}.

A creatinina é livremente filtrada pelo glomérulo e não reabsorvida nem metabolizada pelo rim. Entretanto, aproximadamente 10% a 40% da creatinina urinária é derivada da secreção tubular de cátions orgânicos no túbulo proximal, sendo mais significativa quanto menor estiver a TFG. Desconsiderando essa eliminação tubular e considerando que toda a creatinina urinária é oriunda da filtração glomerular, podemos dizer que:

$$\begin{aligned} \text{TFG} \times \text{creatinina sérica} &= \text{creatinina urinária} \times \text{fluxo urinário} \\ \text{TFG} &= \text{creatinina urinária} \times \text{fluxo urinário} / \text{creatinina sérica} \end{aligned}$$

A esse resultado denominamos *clearance* da creatinina ou depuração da creatinina endógena (DCE). Portanto, a TFG ficaria superestimada utilizando-se a dosagem da creatinina. Esse

Tabela 3. Fatores que afetam a geração de creatinina*

Fator	Efeito na creatinina sérica
Envelhecimento	Diminuir
Sexo feminino	Diminuir
Exercício físico vigoroso	Aumentar
Raça ou grupo étnico⁺	
Negro	Aumentar
Hispânico	Diminuir
Asiático	Diminuir
Tipo corporal	
Musculoso	Aumentar
Amputação	Diminuir
Obesidade	Inalterado
Doença crônica	
Desnutrição, inflamação, debilitante	Diminuir
Doença neuromuscular	Diminuir
Doença hepática avançada	Diminuir
Dieta	
Vegetariana	Diminuir
Ingestão de carne cozida	Aumentar

*Variação na massa muscular é mais importante para geração de creatinina.
+Etnia branca serve como grupo de referência.

efeito é amenizado em virtude de interferências de substâncias outras que a creatinina (cromógenas) na medida da creatinina sérica em exames com técnicas colorimétricas (Jaffé). O erro na medida causa superestimação em cerca de 20% na creatinina sérica, que se encontra no denominador da fórmula¹³.

A DCE é usualmente medida em uma coleta de urina de 24 horas, desde que coletas mais curtas tendam a dar resultados menos acurados⁸. Deve ser ajustada para superfície corporal de 1,73 m² para comparação com valores normais.

As principais limitações da técnica são a coleta inadequada da urina, levando geralmente a subestimar o valor da DCE e o aumento da secreção tubular de creatinina que ocorre quando a TFG diminui, levando a superestimar o valor desta. Alguns pacientes com doença avançada podem ter a sua DCE duas vezes maior que a TFG. Outro fator que pode afetar a acurácia da DCE é o aumento do *clearance* extra-renal da creatinina na IRC avançada. Nessa situação, ocorre um aumento de bactérias intestinais com atividade de creatinínase. Como resultado, a creatinina plasmática diminui, elevando o valor da DCE falsamente¹⁰.

A TFG pode ser estimada por meio de equações que incorporam variáveis clínicas e demográficas que sabidamente interferem na concentração da creatinina sérica. As equações mais usadas são a de Cockcroft-Gault e a equação do Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study^{10,14,15} (Tabela 4).

Tabela 4. Fórmulas para estimar TFG em adultos

Equação do MDRD study
$TFG (ml/min/1,73 m^2) = (CrS)^{-1,154} \times (idade)^{-0,203} \times (0,742, \text{ se mulher}) \times (1,210, \text{ se negro})$
Cockcroft-Gault
$Ccr = (140 - idade) \times \text{peso} / 72 \times CrS \times (0,85, \text{ se mulher})$
<i>Ccr: clearance da creatinina; CrS: creatinina sérica.</i>

A equação de Cockcroft-Gault foi desenvolvida em 249 homens com a creatinina estável, com o ajuste para as mulheres baseado teoricamente em massa muscular 15% menor. O padrão-ouro foi a DCE. Por causa da inclusão do peso como medida da massa muscular, a equação superestima o *clearance* da creatinina em pacientes edemaciados ou obesos. Como se correlaciona com a DCE, normalmente superestima a TFG. Não apresenta um ajuste, *a priori*, para superfície corporal^{6,10,16}.

A equação do MDRD Study foi desenvolvida usando dados de 1.628 pacientes portadores de IRC com TFG média de 40 ml/min/1,73 m², predominantemente brancos e sem nefropatia diabética. Usou como padrão-ouro a medida da TFG com ¹²⁵I-otalamato. Essa equação foi validada em negros e diabéticos em trabalhos subseqüentes, mas não em extremos de tamanho corporal, alta ingestão de carne, sobrepeso ou obesidade, condições associadas a perda de massa muscular, crianças ou mulheres grávidas^{6,10,15,16}.

É provável que nenhuma equação seja acurada em indivíduos que não foram incluídos na população do estudo na qual a equação foi desenvolvida. Nesses indivíduos, a estimativa mais adequada da função renal é a dosagem da DCE em urina de 24 horas⁶. A tabela 5 apresenta um resumo de qual medida de TFG é mais adequada para diferentes populações¹⁵.

Tabela 5. Métodos para avaliar função renal

Método	Situação para uso
Equação do MDRD study	Nefropatia diabética IRC em pacientes de meia-idade Negros com nefrosclerose Transplantados renais
Cockcroft-Gault	Idosos
DCE em urina de 24 horas	Extremos de idade e tamanho Desnutrição ou obesidade Doenças musculoesqueléticas Paraplegia e quadriplegia Dieta vegetariana Modificação rápida de função renal Gestação

CONCLUSÕES

Recomenda-se que todos os pacientes portadores de HAS tenham a sua função renal estimada. Como fica evidente, há um conflito entre a praticidade (custo, segurança e conveniência) e acurácia entre os métodos de estimativa da TFG. Em um lado do espectro, encontra-se o uso de marcadores endógenos (creatinina sérica, equações dela derivadas e DCE) e, de outro, uso de marcadores exógenos (inulina, iotalamato, DTPA, EDTA, MAG3 etc.). Tratando-se a HAS como uma situação de alta prevalência, as técnicas de dosagem de creatinina continuam sendo as mais indicadas e, por essa razão, permanecem nas recomendações de diferentes diretrizes. Outras técnicas permanecem tendo sua indicação restrita e devem ter a sua utilização analisada nos casos específicos.

REFERÊNCIAS

1. Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995;25(2):207-21.
2. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13-8.
3. Hsu C, McCulloch CE, Darbinian J, et al. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005;165:923-8.
4. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the rennin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33.
5. Hollenberg NK. Renal function in the patient with hypertension. *Med Clin N Am* 2004;88:131-40.
6. Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. *Med Clin Am* 2005;80:457-73.
7. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-S266.
8. Rosner MH, Bolton WK. Renal function testing. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:174-83.
9. Lameire N, Adam A, Becker CR, et al. Baseline renal function screening. *Am J Cardiol* 2006;98:21-6.
10. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function – Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-83.
11. Moitra V, Diaz G, Sladen RN. Monitoring hepatic and renal function. *Anesthesiology Clin* 2006;24:857-80.
12. Halkar, R, Taylor A, Manatunga A, et al. Monitoring renal function: a prospective study comparing camera-based technetium-99m mercaptoacetyl triglycine clearance and creatinine clearance. *Urology* 2007;426-30.
13. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002;39:920-9.
14. Snyder S, Pendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. *Am Fam Physician* 2005;72:1723-32.
15. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
16. Lederer E, Ouseph R. Chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:162-71.