

Doença Renal Crônica (Pré-terapia Renal Substitutiva): Diagnóstico

*Autoria: Sociedade Brasileira de Nefrologia
Sociedade Brasileira de Urologia
Sociedade Brasileira de Pediatria
Sociedade Brasileira de Nutrição Enteral e Parenteral*

Elaboração Final: 30 Junho de 2011

Participantes: Kirsztajn GM, Souza E, Romão Jr JE, Bastos MG, Meyer F, Andrada NC

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DE MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, como busca manual, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores (MESH TERMS): *renal insufficiency, chronic; kidney diseases, kidney failure, chronic; diabetes, hypertension, dyslipidemia, hyperlipidemia, lipids, bone diseases, metabolic; bone diseases, kidney function tests, blood urea nitrogen, glomerular filtration rate, radioisotope renography, creatinine, inulin, complications*, albuminuria; proteinuria; anemia; acidosis, bicarbonates/blood, calcium/blood, phosphorus/blood, vitamina D/blood, cardiovascular disease; heart failure, myocardial infarction, stroke, parathyroid hormone, epidemiology; erythrocyte indices; diagnosis; prognosis; referral and consultation; nephrology, aging, aged, risk factors, risk assessment, severity of illness index, mortality.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de maior consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Oferecer aos estudantes e profissionais da área de saúde orientações sobre como diagnosticar e classificar a doença renal crônica, baseadas nas melhores evidências disponíveis na literatura sobre o assunto.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado

INTRODUÇÃO

A nova definição e o estagiamento da doença renal crônica (DRC) propostos, em 2002, pelo grupo de trabalho *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) da *National Kidney Foundation* (NKF) dos EUA, propiciou uma definição de trabalho para a DRC que independe da sua causa. A partir desta nova visão, ficou evidente que a DRC é muito mais frequente do que até então se divulgava e sua evolução clínica está associada com taxas altas de morbimortalidade¹(D). Tal constatação estimulou várias Sociedades de Nefrologia em todo o Mundo a proporem Diretrizes Clínicas, objetivando a otimização do manejo da DRC.

Os rins são órgãos fundamentais para a manutenção da homeostase do corpo humano. Assim, não é surpresa constatarmos que, com a queda progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG) observada na DRC e consequente perda das funções regulatórias, excretórias e endócrinas, ocorra o comprometimento de essencialmente todos os outros órgãos do organismo. Quando a queda da TFG atinge valores muito baixos, geralmente inferiores a 15 mL/min/1,73 m², estabelece-se o que tradicionalmente se chamava de “insuficiência renal crônica” (IRC), ou seja, o estágio mais avançado do *continuum* de perda funcional progressiva observado na DRC, denominação que tem sido adotada mais recentemente associada à especificação de que se trata do estágio 5 da DRC.

A DRC é, atualmente, considerada um problema de saúde pública mundial. No Brasil, a sua incidência e a prevalência estão aumentando, o prognóstico permanece ruim e os custos do tratamento da doença são altíssimos. O número projetado atualmente para pacientes em tratamento dialítico e com transplante renal no Brasil está próximo dos 130.000, a um custo de 1,4 bilhões de reais²(D). Independentemente da etiologia da doença de base, os principais desfechos em pacientes com DRC são as suas complicações (anemia, acidose metabólica, desnutrição e alteração do metabolismo de cálcio e fósforo) decorrentes da perda funcional renal, o óbito (principalmente por causas cardiovasculares) e a necessidade de terapia renal substitutiva (TRS).

Estudos recentes indicam que estes desfechos indesejados podem ser prevenidos ou retardados se a DRC for diagnosticada precocemente e as medidas nefro e cardioprotetoras implementadas imediatamente^{1,3,4}(D). Infelizmente, a DRC em geral tem sido subdiagnosticada e tratada inadequadamente, resultando na perda de oportunidade para a implementação de medidas preventivas, em parte devido à falta de concordância na definição e classificação dos estágios da doença, bem como a não utilização de testes simples para o diagnóstico e avaliação funcional da doença.

A DRC é definida pela lesão do parênquima renal e/ou pela diminuição de função renal presentes por um período igual ou superior a três meses^{1,3,4}(D).

A Sociedade Brasileira de Nefrologia³(D) referendou a definição de DRC proposta pela *National Kidney Foundation* (NKF) dos Estados Unidos, em seu documento *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI), que se baseia nos seguintes critérios¹(D):

- Lesão presente por um período igual ou superior a três meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da TFG, evidenciada por anormalidades histopatológicas ou de marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, ou ainda dos exames de imagem;
- TFG <60 mL/min/1,73 m² por um período igual ou superior a três meses, com ou sem lesão renal.

A partir desta definição, foi proposta na reunião de consenso KDOQI/KDIGO¹(D) a seguinte classificação (estagiamento) para a DRC, como exposto na Tabela 1.

Tabela 1

Estagiamento da DRC de acordo com KDOQI/KDIGO¹(D).

Estágio	Descrição	TFG*
1	Lesão renal com TFG normal ou aumentada	≥90
2	Lesão renal com TFG levemente diminuída	60-89
3A-3B	Lesão renal com TFG moderadamente diminuída	45-59 30-44
4	Lesão renal com TFG severamente diminuída	15-29
5	IRC** estando ou não em TRS***	<15

Fonte: *TFG= Filtração glomerular em mL/min/1,73m²

**IRC= “insuficiência renal crônica” (insuficiência ou falência funcional renal)

***TRS= Terapia renal substitutiva (diálise ou transplante renal)

Vale salientar que a maioria das diretrizes define a “IRC” (estágio denominado em inglês de “chronic renal failure”) como: 1) TFG menor que 15mL/min/1,73m², a qual é acompanhada na maioria dos casos por sinais e sintomas de uremia, e/ou 2) a necessidade de início de terapia de TRS (diálise ou transplante)^{1,3,4}(D).

A importância clínica da instituição de tal classificação em estágios de DRC consiste na uniformização da linguagem entre os profissionais que lidam com a doença, na prática clínica. Além disso, ela tem seu uso no meio científico, facilitando a comparação entre estudos diversos.

1. QUE MÉTODOS DEVEM SER UTILIZADOS PARA DETERMINAR A TFG?

A TFG, idealmente, deveria ser determinada pela depuração da inulina⁵(D), que continua sendo o padrão-ouro quando se fala de método para avaliação da TFG, uma vez que preenche critérios de um marcador ideal (ser livremente filtrado pelos glomérulos, sem sofrer reabsorção ou secreção em túbulos). Mais recentemente tem-se lançado mão da depuração de materiais radioisotópicos (ex.: iotalamato- I^{125})⁶(C) ou não radioativo (ex.: ioexol)⁷(B). Infelizmente, tais métodos, em geral, além de caros, não são de fácil utilização no dia a dia, requer múltiplas amostras de sangue e urina após a injeção do radioisótopo, tendo uso limitado na prática clínica. Na prática clínica, a TFG pode ser determinada pela dosagem da creatinina sérica e/ou pela depuração desta pelo rim. A depuração da creatinina pode ser realizada em urina coletada no período de 24 horas, porém a coleta urinária inadequada, seja por falta de compreensão do procedimento ou tipo de atividade do paciente, é um limitador do método⁸(B).

A TFG pode ser estimada a partir da dosagem sérica da creatinina e variáveis demográficas, tais como: idade, sexo, raça e tamanho corporal. As duas equações mais frequentemente utilizadas são:

- Equação de Cockcroft-Gault (CG)⁹(B):
 $DCr (CG) (mL/min) = (140 - idade \times peso) / 72 \times CrS (x 0,85 \text{ se mulher})$
- Equação abreviada do estudo *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*⁸(B):
 $TFG (mL/min/1,73m^2) = 186 \times (CrS)^{-1,154} \times (idade)^{-0,203} \times (0,742 \text{ se mulher}) \times (1,210 \text{ se negro americano})$
(DCr = Depuração da creatinina; CrS = Creatinina sérica; TFG = Taxa de filtração glomerular)

As fórmulas de Cockcroft-Gault e a utilizada no estudo MDRD apresentam excelente correla-

ção com a determinação da TFG avaliada com DTPA e já foram amplamente empregadas em vários estudos em diferentes partes do mundo, inclusive no Brasil¹⁰(B). Atualmente, as fórmulas que estimam a TFG estão disponibilizadas em programas para computadores manuais, nas páginas de internet da Sociedade Brasileira de Nefrologia e na *National Kidney Foundation* ou na forma de tabelas¹¹(D) (Figura 2 para homens e 3, para mulheres)¹²(D). Estas tabelas, elaboradas a partir do cálculo estimado da TFG empregando-se a fórmula simplificada do estudo MDRD, na qual a variável raça negra (importante para a população negra americana) foi subtraída, permitem a determinação instantânea da TFG.

Mais recentemente, tem-se avaliado a aplicabilidade da dosagem sérica de cistatina C para tal fim. Trata-se de uma proteína de baixo peso molecular, produzida em ritmo bastante constante e eliminada do plasma por filtração glomerular, sendo quase que totalmente reabsorvida e catabolizada nos túbulos contornados proximais, como ocorre com outras proteínas de baixo peso molecular. Seu nível sérico não difere tão acentuadamente entre crianças, mulheres e homens adultos. Alguns autores, contudo, pensam que a aparente vantagem da cistatina C sobre a creatinina desaparece quando se usa uma das equações mencionadas; o motivo seria que para a interpretação do nível sérico da creatinina é fundamental levar-se em conta a massa muscular do paciente. Equações para estimar-se a filtração glomerular baseadas na concentração sérica de cistatina C têm também sido propostas¹³(D).

Recomendação

O padrão-ouro para determinação da TFG é a depuração de inulina⁸(B). Face à dificuldade de utilizá-la, recomenda-se o uso da depuração

de iotalamato⁶(C) ou de ioexol⁷(B) como marcadores mais precisos da TFG. Na prática clínica, creatinina sérica⁸(B), depuração (*clearance*) de creatinina⁸(B) e as estimativas da TFG baseadas na creatinina sérica^{8,9}(B) são os marcadores adequados, quando respeitadas as suas limitações. Lembrar que a creatinina como marcador isolado pode apresentar nível normal, mesmo diante de disfunção renal já existente.

2. A DOSAGEM SÉRICA DE CREATININA ISOLADAMENTE É SUFICIENTE PARA DIAGNOSTICAR DRC?

A creatinina sérica é um bom marcador para o diagnóstico da DRC. Entretanto, a sua dosagem não identifica todos os pacientes portadores da doença. A creatinina sérica poderá estar normal em indivíduos portadores de DRC

por diversas razões. A primeira delas é que por definição pode ocorrer DRC sem queda da TFG (Tabela 1), situação em que a presença de anormalidades urinárias ou de alterações ultrassonográficas ou histológicas podem ser os indicadores de acometimento renal.

Existem também condições em que a TFG está reduzida, mas a creatinina sérica ainda encontra-se nos limites considerados normais pelos laboratórios. Para evitar interpretação equivocada de seus resultados, tem-se estimulado que juntamente com o resultado da creatinina sérica os serviços de patologia clínica (medicina laboratorial) forneçam a estimativa da TFG, o que permitirá uma sensibilização do resultado, levando em consideração características do indivíduo que podem interferir na determinação do nível de creatinina no sangue, como exposto no quadro 1^{13,14}(D).

Quadro 1

Problemas relacionados à determinação da creatinina¹³(D)

1. Nem todos os laboratórios utilizam o mesmo método e os valores de referência podem ser diferentes de método para método.
2. A produção de creatinina não é constante, aumentando com a ingestão de carne, de creatina ou com esforço muscular excessivo.
3. O método de Jaffé sofre interferência, *in vitro*, positiva de cefalosporinas e corpos cetônicos e negativa da bilirrubina.
4. Métodos enzimáticos sofrem interferência, *in vitro*, de *n*-acetilcisteína e dipirona.
5. Os valores de referência da creatinina variam com a massa muscular do indivíduo e, como consequência, são diferentes para crianças, mulheres e homens adultos.
6. No paciente renal crônico, existe usualmente menor produção de creatinina do que no indivíduo normal, por menor ingestão proteica e por perda de massa muscular.
7. Indivíduos com perda de massa muscular, por imobilidade, perda de membros – amputação – doenças musculares ou como parte do processo de envelhecimento produzem menos creatinina, e tendem a ter uma redução do nível sérico.

A liberação por parte dos laboratórios da TFG estimada quando solicitada a dosagem sérica de creatinina pode aumentar o número de casos de DRC reconhecidos pelos médicos em geral. As recomendações atuais levam em consideração a falta de precisão das estimativas para valores elevados da TFG, de modo que níveis superiores ou iguais a $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ são relatados apenas como superiores ou iguais a tal valor, e valores específicos são descritos apenas para TFG inferior a $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ¹⁴(D).

Consideradas todas essas limitações, quando se faz necessária maior precisão na determinação da TFG, com um recurso disponível de forma rotineira nos laboratórios de patologia clínica, deve-se lançar mão da depuração de creatinina¹⁵(D).

Recomendação

Recomenda-se estimar a TFG a partir da dosagem da creatinina sérica ou determinar a sua depuração (*clearance*) em situações específicas¹⁴(D). Lembrar que a creatinina como marcador isolado pode apresentar nível normal, mesmo diante de disfunção renal já existente.

3. AS FÓRMULAS DE ESTIMATIVA DA TFG PODEM SER UTILIZADAS EM TODOS OS PACIENTES COM DRC?

Não, existem condições em que o uso de tais fórmulas não fornece resultados fidedignos. Também a dosagem sérica de creatinina pode sofrer a ação de interferentes ou não ser adequada para avaliação da TFG em determinadas circunstâncias, como descrito no quadro 1.

O uso dessas equações, desenvolvidas especificamente para a estimativa da depuração de creatinina (Cockcroft-Gault, C-G) ou da filtra-

ção glomerular (MDRD), tem sido defendido por muitos autores, sendo que alguns chegam a considerar que elas oferecem resultado tão bom, senão melhor, do que a medida da depuração renal da creatinina. Há inegáveis vantagens no seu uso, mas devemos estar atentos para o fato de que tais equações não são aplicáveis a pacientes que se encontrem em situação de instabilidade da função renal, seja por alterações hemodinâmicas, seja por progressão ou regressão, no prazo de alguns dias, da lesão renal¹³(D).

Além disso, a utilização de equações baseadas no nível sérico da creatinina, ou de qualquer outra substância, pressupõe que o método utilizado para a determinação da mesma seja equivalente ao utilizado no serviço que desenvolveu a equação. Caso contrário, correções necessitam ser introduzidas. E essas equações não têm a capacidade de resolver os problemas mencionados anteriormente relacionados ao metabolismo, à secreção tubular ou aos interferentes *in vivo* ou *in vitro*¹³(D).

Recomendação

As fórmulas de estimativa da TFG não se aplicam a todos os pacientes com DRC, e seu uso só está indicado em situações de estabilidade hemodinâmica¹³(D).

4. PARA O DIAGNÓSTICO DE LESÃO DO PARÊNQUIMA RENAL, A PROTEINÚRIA É SUFICIENTE?

A proteinúria e em particular a albuminúria é o teste laboratorial mais sensível para diagnóstico de lesão do parênquima renal, em particular a determinação de microalbuminúria.

É preciso deixar claro que “proteinúria” é um termo genérico que engloba a excreção urinária

de albumina e qualquer outro tipo de proteína. Já a palavra albuminúria” refere-se única e exclusivamente à eliminação urinária de albumina, um marcador de lesão glomerular. Além disso, o termo “microalbuminúria” é utilizado quando a quantidade de albumina urinária está acima do normal, porém aquém dos níveis detectados nos testes de proteinúria total. Os valores que definem tais condições encontram-se na tabela 2^{1,4}(D).

A figura 1 é uma proposta de algoritmo para pesquisar proteinúria como marcador de lesão do parênquima renal em indivíduos que compõem grupos de risco e sem evidências de doença renal. O primeiro passo é pesquisar a proteinúria com fita de imersão numa amostra urinária isolada. A ocorrência de uma ou mais cruzes de proteinúria determina a necessidade de quantificação, que pode ser feita em amostra urinária isolada (relação proteína/creatinina) ou na urina de 24 horas. Valores superiores a 200 mg indicam a necessidade de avaliação diagnóstica e tratamento. Se o paciente faz

parte de grupo de risco para DRC e a fita de imersão resultar negativa, o próximo passo é pesquisar microalbuminúria em amostra urinária isolada (com fita de imersão, método semiquantitativo) ou urina de 12 horas noturna ou em amostra urinária de 24 horas. Se o resultado for negativo, deve-se repetir a avaliação anualmente. Em caso de resultado positivo, ou seja, dois ou mais resultados positivos em intervalo superior a três meses entre os testes, deve-se aprofundar a investigação, objetivando a confirmação diagnóstica^{1,4}(D).

É importante salientar que a DRC pode ser diagnosticada sem o conhecimento da sua causa¹(D). Geralmente, o comprometimento do parênquima renal é confirmado por marcadores de lesão ao invés da biópsia renal. De acordo com as Diretrizes do K/DOQI¹(D), SBN³(D), inglesas⁴(D) e canadenses¹⁶(D) a proteinúria (albuminúria) persistente é o principal marcador de lesão renal. A tabela 2 sumariza os valores de albuminúria recomendada para o diagnóstico

Tabela 2

Níveis urinários que definem proteinúria e albuminúria^{1,4}(D).

	Método de coleta de urina	Normal	Microalbuminúria	Albuminúria ou Proteinúria Clínica
Proteína Total	Urina de 24 horas	≤300 mg/dia	Não aplicável	>300 mg/dia
	Urina isolada (fita de imersão)	≤30 mg/dL	Não aplicável	>30 mg/dL
	Urina isolada (relação proteína/creatinina)	≤200 mg/g	Não aplicável	>200 mg/g
Albumina	Urina de 24 horas	≤30 mg/dL	30-300 mg/dia	>300 mg/dia
	Urina isolada (fita de imersão específica para albumina)	≤3 mg/dL	>3 mg/dL	Não aplicável
	Urina isolada (relação albumina/creatinina)	<17 mg/g (M*) <25 mg/g (H**)	17-250 mg/g (M) 25-355 mg/g (H)	>250 mg/g (M) >355 mg/g (H)

*M= mulheres; **H= homens

da DRC. Outros marcadores de lesão renal incluem anormalidades no sedimento urinário (principalmente hematúria e piúria), alterações de parâmetros bioquímicos no sangue e na urina e alterações nos exames de imagem¹(D). Pacientes com TFG normal, mas com marcador (es) de lesão renal (particularmente albuminúria) apresentam risco aumentado para evolução desfavorável da DRC¹⁷(D).

Indivíduos normais excretam pequena quantidade de proteína na urina diariamente, numa faixa considerada como fisiológica. No entanto, a excreção de quantidade aumentada de proteína na urina é um marcador sensível para DRC secundária a diabetes (doença renal diabética), glomerulopatias primárias e secundárias e hipertensão arterial. Já as proteínas de baixo peso molecular, quando em quantidade anormal na urina, sugerem a ocorrência de doenças túbulo-intersticiais¹(D)¹⁸(B).

Recomendação

Proteinúria, particularmente albuminúria, é o melhor marcador de lesão do parênquima renal, mas na sua ausência, outros indicadores são capazes de detectar DRC, como a hematúria de natureza glomerular¹⁸(B).

5. EXISTE RELEVÂNCIA CLÍNICA EM RELAÇÃO A QUANTIDADE DE PROTEINÚRIA?

Sim, níveis mais elevados de proteinúria de natureza persistente são indicadores de gravidade da doença e preditores de progressão para DRC “terminal”¹⁹(D).

Recomendação

Níveis persistentemente elevados de proteinúria relacionam-se com a progressão para a fase terminal da DRC¹⁹(D).

6. TODO O PACIENTE COM DRC DEVERIA SER ACOMPANHADO OBRIGATORIAMENTE PELO NEFROLOGISTA?

Não, de fato o paciente com DRC pode ser acompanhado pelo médico não-nefrologista até que se caracterizam as seguintes condições, que indicam a necessidade de encaminhamento para o especialista.

Como descrito anteriormente, a TFG é insuficiente para diagnosticar os estágios 1 e 2 da DRC, situações em que o diagnóstico da doença depende da presença de outras evidências de lesão renal, como microalbuminúria, proteinúria ou hematúria persistentes, anormalidades estruturais renais ou glomerulonefrite confirmada por biópsia.

Quando se leva em consideração a TFG, não há consenso se o encaminhamento para o nefrologista deve ser feito no estágio 3 ou 4 da DRC. Mais recentemente, tem-se sugerido que isso se faça no estágio 3B. Além disso, consideramos que, diante de TFG normal, deve-se encaminhar o paciente para o especialista quando for diagnosticada proteinúria, particularmente quando superior a 1g/24h ou se coexistir hematúria de origem glomerular diante de níveis de proteinúria mais baixos²⁰(B).

Recomendação

Apesar de existirem controvérsias quanto ao melhor momento, o paciente deve ser encaminhado para o nefrologista no estágio 3B, ou quando for diagnosticada proteinúria, particularmente quando superior a 1g/24h ou se coexistir hematúria de origem glomerular diante de níveis de proteinúria mais baixos²⁰(B).

7. EXISTE PERDA FUNCIONAL RENAL COM IDADE?

Sim, a TFG diminui com a idade e, como a definição de DRC é a mesma, independente da idade, a prevalência de DRC aumenta nos pacientes idosos. Cerca de 17% das pessoas com mais de 60 anos apresentam TFG menor que 60mL/min/1,73m^{21,22}(B).

Vale salientar que, embora a diminuição da TFG relacionada à idade tenha sido considerada parte do processo de envelhecimento normal, ela se constitui em um preditor independente de evolução adversa da doença no idoso, tal como óbito e doença cardiovascular^{21,23-26}(B). Além do mais, a TFG diminuída no idoso implica em ajustes nas dosagens das medicações, de maneira similar ao que se faz em todos os pacientes com DRC. Deve-se lembrar em para conhecer a função renal em idosos não serve a dosagem isolada da creatinina, é necessário fazer investigação com estimativa de TFG.

Recomendação

Deve-se atentar para a redução da TFG que ocorre ao longo do processo de envelhecimento normal, implicando na necessidade de individualizar a TFG em cada caso e corrigir as doses das medicações em função da TFG nessa população^{21,23-26}(B).

8. EXISTEM FATORES DE RISCO PARA DRC?

Sim, são vários os fatores de risco para DRC. Essas condições associadas com o risco aumentado de desenvolver desfechos adversos foram subdivididas em fatores de susceptibilidade, de iniciação e de progressão, que correspondem, respectivamente, a susceptibilidade aumentada, determinantes da lesão inicial do parênquima renal, e do agravamento da lesão renal e aumento da velocidade de declínio da TFG¹(D) (Tabela 3).

Alguns pacientes apresentam susceptibilidade aumentada para DRC e constituem grupos de risco para a doença¹(D). São eles:

Tabela 3

Fatores de risco para DRC		
Fator de risco	Definição	Exemplos
Fator de susceptibilidade	Susceptibilidade aumentada para DRC	Idosos, história familiar de DRC, redução da massa renal, baixo peso ao nascer, baixa renda e educação
Fatores de iniciação	Iniciam diretamente a lesão renal	Diabetes, hipertensão arterial, doenças autoimunes, infecções sistêmicas, infecções do trato urinário, cálculos urinários, obstrução do trato urinário inferior, toxicidade por drogas
Fatores de progressão	Causam piora da lesão renal e aceleram a queda da TFG após o início da lesão renal	Proteinúria maciça, hipertensão arterial severa, controle glicêmico inadequado nos diabéticos, tabagismo, obesidade

Pacientes hipertensos: A hipertensão arterial é comum na DRC, podendo ocorrer em mais de 75% dos pacientes de qualquer idade. Ela pode ser causa ou consequência da DRC.

Pacientes diabéticos: Os pacientes diabéticos apresentam risco aumentado para DRC e doença cardiovascular e deveriam ser monitorizados frequentemente para a ocorrência da lesão renal.

Pacientes idosos: A diminuição da TFG com a idade e as lesões renais que ocorrem em doenças crônicas comuns em pacientes de idade avançada (diabetes, hipertensão arterial), torna os idosos particularmente susceptíveis a DRC.

Pacientes com doença cardiovascular (DCV): A DRC é considerada fator de risco para DCV e, estudo recente, demonstrou que a DCV se associa independentemente com diminuição da TFG e com a ocorrência de DRC.

Familiares de pacientes portadores de DRC: Os familiares de pacientes portadores de DRC apresentam prevalência aumentada de hipertensão arterial, diabetes mellitus, proteinúria e doença renal.

Pacientes em uso de medicações nefrotóxicas: O uso de medicações nefrotóxicas deveria ser evitado ou minimizado nos pacientes com DRC, particularmente quando a TFG for menor que 60 mL/min/1,73m²(D).

Recomendação

Os indivíduos que reconhecidamente apresentam fatores de risco para o desenvolvimento de DRC são: hipertensos, diabéticos, portadores de doença cardiovascular, idosos, familiares de pacien-

tes portadores de DRC¹(D) e aqueles que fazem uso de medicações nefrotóxicas, entre outros²(D).

9. TODO O PACIENTE COM HIPERTENSÃO ARTERIAL E/OU DIABETES DEVERIA SER INVESTIGADO PARA DRC?

Hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus representam as principais causas de DRC em todo o mundo, de modo que devem ser pesquisados indícios de lesão renal no curso dessas doenças, sobretudo com vistas à introdução precoce de medidas terapêuticas²⁷(D).

Considerando-se a posição atual do diabetes como determinante de DRC, recomenda-se hoje em dia a realização de determinações anuais de microalbuminúria e creatinina sérica para triagem de nefropatia diabética, na hora do diagnóstico de diabetes tipo 2 e à partir de 5 anos de diabetes tipo 1²⁸(B). Deve-se salientar, entretanto, que proceder à triagem em massa da população para DRC com testes (como, por exemplo, a análise de urina) não é considerado pelos entendidos como uma estratégia prática, custo-efetiva, nem destinada a ter sucesso, embora tenha o seu valor. De fato, a maioria das diretrizes voltadas para a prática clínica recomenda que sejam identificados os indivíduos de risco, ou seja, aqueles portadores de hipertensão arterial, diabetes, obesidade e outras condições predisponentes, assim como pessoas de mais idade e parentes de portadores de DRC^{27,29}(D).

Recomendação

Tendo em vista que hipertensão arterial e diabetes representam as principais causas de DRC em todo o mundo, indícios de acometimento renal devem ser investigados nessas doenças precocemente²⁸(B).

10. SER PORTADOR DE DRC É FATOR DE RISCO PARA DCV?

O perfil das doenças no mundo está mudando e as doenças crônicas são, em nossos dias, responsáveis pela maior parte da morbimortalidade global, ultrapassando as doenças infecciosas. As causas da DRC acompanham esta mudança (como relatado acima), de modo que atualmente diabetes e hipertensão arterial passaram a ser as principais causas de insuficiência renal crônica terminal no mundo, e não apenas no mundo desenvolvido, posto que essas doenças vêm aumentando também no resto do planeta.

Uma dos fatores que tem priorizado a questão da DRC como preocupação mundial de saúde é que a lesão renal não representa apenas uma ameaça à função renal propriamente dita, mas, ela é um determinante importante do desenvolvimento de aterosclerose severa progressiva, doença vascular isquêmica e morte cardiovascular. Os pacientes com DRC encontram-se entre os integrantes do grupo de maior risco para eventos cardiovasculares subsequentes^{27,29}(D).

Em sendo assim, ser portador de DRC é um fator de risco importante para o desenvolvimento de DCV, de modo que, recentemente, tem-se enfatizado a necessidade de rastrear DRC em indivíduos com DCV³⁰(A).

Recomendação

Os pacientes portadores de DRC têm risco elevado de desenvolver DCV, portanto é importante rastrear DCV nesses indivíduos sempre³⁰(A).

11. A PARTIR DE QUAL NÍVEL DE TFG DEVERÍAMOS AVALIAR ANEMIA NA DRC?

A anemia, definida como níveis de hemoglobina <13,0 g/dL no homem e <12,0 g/dL na mulher, é uma das complicações mais frequentes e precoces no curso da DRC³¹(D), e sua ocorrência aumenta com a diminuição progressiva da TFG^{22,32,33}(B).

A anemia se associa com evolução adversa da DRC, incluindo hospitalização, doença cardiovascular, mortalidade e diminuição da qualidade de vida dos pacientes³⁴(B). A principal causa de anemia na DRC é a deficiência de produção da eritropoetina pelos fibroblastos peritubulares renais³¹(D). Contudo, é importante mencionar que outros fatores podem determinar a ocorrência de anemia nos pacientes renais, particularmente a deficiência de ferro.

Recomendação

Recomenda-se determinar o nível de hemoglobina em pacientes com menos de 60 mL/min/1,73 m² pelo menos uma vez ao ano para diagnosticar anemia, pois a mesma leva a diminuição progressiva da TFG^{32,33}(B). A frequência de determinações futuras dependerá do resultado encontrado e da condição clínica do paciente.

12. A PARTIR DE QUAL NÍVEL DE FG DEVERÍAMOS AVALIAR ACIDOSE METABÓLICA NA DRC E QUAIS SEUS EFEITOS DELETÉRIOS?

O rim é a principal via de eliminação de ácidos não voláteis. Com a diminuição da TFG, ocorre limitação na excreção da carga de ácidos gerados, resultando em acidose metabólica compensada (assintomática) ou descompensada^{35,36}(D).

A acidose metabólica pode apresentar impacto negativo em vários processos metabólicos e, adversamente, afetar o funcionamento adequado de múltiplos órgãos e tecidos, tais como músculo e osso, levando a um hipermetabolismo proteico, desnutrição, mortalidade aumentada desses pacientes³⁷(D). Adicionalmente, a acidose metabólica pode associar-se com limitações físicas decorrentes do catabolismo aumentado das fibras musculares lisas e se correlacionar com anemia (por provável *down-regulation* dos receptores da EPO pelo deslocamento para a direita da curva de dissociação da hemoglobina-oxigênio)³⁸(B).

A acidose metabólica, diagnosticada quando o nível de bicarbonato dosado no sangue venoso diminui para valores inferiores a 22 mEq/L, é uma complicação frequente da DRC, particularmente nos pacientes que apresentam TFG menor do que 30 mL/min/1,73 m²³⁷(D).

Recomendação

Recomenda-se determinar o nível de bicarbonato no sangue venoso para o diagnóstico da acidose metabólica em todo o paciente com DRC com TFG abaixo de 30 ml/min/1,73m² (estágios 4 e 5), pelo menos uma vez ao ano³⁷(D). A periodicidade de determinações futuras dependerá do resultado encontrado e da condição clínica do paciente.

13. A PARTIR DE QUAL NÍVEL DE TFG DEVERÍAMOS AVALIAR DISTÚRBO ÓSSEO-MINERAL DRC?

As alterações da homeostase de cálcio e do fósforo ocorrem precocemente no curso da DRC e progridem com a queda da TFG. Compreendem anormalidades do

metabolismo do cálcio, fósforo, hormônio da paratireoide (PTH) e vitamina D as quais, clinicamente, se expressam em alterações ósseas (remodelação inadequada, mineralização, volume, crescimento linear inadequados) e calcificação vascular e dos tecidos moles³⁹(D). O reconhecimento precoce das alterações metabólicas ósseas é fundamental na prevenção do desenvolvimento do hiperparatireoidismo estabelecido e hiperplasia da glândula paratireoide.

Na prevenção destas alterações é fundamental reconhecer que elas são precoces, frequentemente assintomáticas e que os sintomas delas decorrentes só ocorrerão tardiamente no curso da doença, quando a oportunidade de intervenção muitas vezes já passou. A biopsia óssea, embora considerada o padrão ouro para o diagnóstico da doença óssea metabólica, não é amplamente disponível e é pouco utilizada. As dosagens bioquímicas são os principais métodos propedêuticos do diagnóstico e do tratamento. Além da dosagem do cálcio e do fósforo, é essencial determinar os níveis séricos do PTH.

Estudo recente, de corte transversal, realizado em uma grande população de pacientes não selecionados e com DRC foi observado níveis elevados de PTH, 25 hidroxivitamina D e 1,25 dihidroxivitamina D, a forma ativa da vitamina D, no estágio 3A da doença, mesmo na ausência de hipocalcemia e hiperfosfatemia, alterações somente observadas nos estágios mais avançados da doença⁴⁰(B).

Recomendação

Recomenda-se monitorar, anualmente, os níveis de cálcio, fósforo, PTH e vitamina D

em pacientes com DRC e TFG inferior a 45 mL/min/1,73 m² (estágio 3B)⁴⁰(B). A periodicidade de determinações futuras dependerá do resultado encontrado e da TFG residual do paciente.

14. A DISLIPIDEMIA É FATOR PROGNÓSTICO NA EVOLUÇÃO DE PACIENTES COM DRC?

A DRC evolui com alta prevalência de alterações do metabolismo lipídico e os pacientes com DRC têm alta morbidade e mortalidade cardiovascular. Consequentemente seria importante rastrear, avaliar e tratar as alterações do colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides mesmo nos estágios mais iniciais da DRC. Entretanto, não existem evidências definitivas de que o controle adequado dos níveis de colesterol e triglicérides plasmáticos interfira na progressão da doença renal nem na redução dos riscos cardiovasculares de pacientes portadores de DRC⁴¹(A)⁴²(D).

Os efeitos das estatinas na progressão da DRC em animais mostraram redução na proteinúria e atenuação das alterações histológicas de inflamação e fibrose⁴²(D). No entanto, em humanos, a proteção renal com estatinas é motivo de discussão⁴¹(A). Alguns trabalhos mostraram que estatinas podem reduzir a velocidade de progressão da DRC, especialmente em pacientes com proteinúria⁴³(A), enquanto outros, analisando pacientes em estágio 3-5 de DRC, concluem que estatinas reduziram modestamente a proteinúria dos pacientes, porém sem melhorar a filtração glomerular destes doentes⁴¹(A).

Existem poucas evidências do benefício cardiovascular do uso de estatinas em pacien-

tes com DRC em estágios iniciais (estágios 2 e 3). Estudos mostraram redução moderada, mas significantes (25% a 32%) em desfechos cardiovasculares primários em pacientes portadores de DRC em estágios 2 e 3⁴⁴⁻⁴⁷(A), porém nenhum incluiu pacientes em estágios mais avançados de DRC⁴¹(A). Ao mesmo tempo, não se estabeleceu unanimidade dos benefícios do uso de estatinas sobre a mortalidade global destes pacientes.

Recomendação

Embora não existam evidências definitivas de que o tratamento das dislipidemias interfira tanto na velocidade de progressão da doença renal nem na evolução do paciente com DRC⁴⁴⁻⁴⁷(A), sugere-se que os níveis dos lipídios devam ser monitorados mesmo nos estágios mais iniciais da doença.

14. O DIAGNÓSTICO POR MEIO DE TESTES SIMPLES COMO A PESQUISA DE PROTEINÚRIA E/OU DETERMINAÇÃO DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA PELA CREATININA TEM IMPORTÂNCIA NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM DRC?

A publicação das diretrizes para avaliação, classificação e estratificação da DRC pelo KDOQI da Fundação Americana do Rim em 2002 permitiu melhora do conhecimento sobre a doença e estimulou a pesquisa epidemiológica das consequências da DRC.

O valor principal do sistema de classificação da DRC é oferecer informação sobre a progressão da doença para IRC. O modelo conceitual sobre a progressão e desfechos na DRC propõe que o paciente inicia a doença (identificada pela presença de albuminúria e/ou hematuria e/ou

alteração de imagem), mas mantém a função renal normal. Com a evolução da DRC, contudo, ocorre a queda progressiva da TFG que atinge os seus valores mais baixos no estágio 5, demandando o início da TRS.

A incidência de IRC aumenta à medida que ocorre diminuição da TFG. Contudo, a incidência de pacientes com necessidade de TRS é aproximadamente 100 vezes mais elevada quando o paciente com determinada TFG também apresenta albuminúria comparativamente ao que não apresenta proteína urinária. O paciente com DRC estágio 1 ou 2 e com fita de imersão positiva para proteinúria apresenta maior risco de progressão para IRC do que o paciente que se encontra no estágio 3 ou mesmo 4 da doença e sem proteinúria⁴⁸(B). O risco de necessidade de TRS em paciente com DRC estágio 3 sem proteinúria é de 2,4 vezes e aumenta para 33 vezes se o mesmo paciente apresentar proteinúria na fita de imersão urinária⁴⁹(A).

O grau de albuminúria⁵⁰(B) e o nível da TFG⁵¹(B) se associam com a ocorrência de eventos cardiovasculares independentemente da concomitância dos fatores de risco cardiovasculares clássicos. Dados obtidos de pacientes após infarto⁵²(A)⁵³(D) e de dois estudos populacionais^{54,55}(B) mostraram que a razão de risco para eventos cardiovasculares, corrigido para idade e gênero, foram estatisticamente diferente em pacientes com DRC estágio 3 e albuminúria, mas não nos paciente que estivessem no mesmo estágio da doença, porém sem a concomitância de proteinúria.

Recomendação

Na avaliação e acompanhamento do paciente com DRC, recomenda-se determinar a TFG a partir da creatinina sérica e a perda de proteína urinária na identificação dos pacientes com maior chance de evolução para TRS e de desenvolvimento de eventos cardiovasculares⁵²(A)^{54,55}(B).

REFERÊNCIAS

1. K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl):S1-S246.
2. Sesso R, Lopes AA, Thomé AS, et al. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2008. *J Bras Nefrol* 2008;30:233-8.
3. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol* 2004;26(supl):S1-S49.
4. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions [Internet]. London (UK). CHRONIC KIDNEY DISEASE. National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. Disponível em: www.rcplondon.ac.uk
5. Kooman JP. Estimation of renal function in patients with chronic kidney disease. *J Magn Reson Imaging* 2009;30:1341-6.
6. Rocco MV, Buckalew VM Jr, Moore LC, Shihabi ZK. Measurement of glomerular filtration rate using non-radioactive iohexol: comparison of two one-compartment models. *Am J Nephrol* 1996;16:138-43.
7. Brown SC, O'Reilly PH. Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard. *J Urol* 1991;146:675-9.
8. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
9. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
10. Nóbrega AM, Gomes CP, Lemos CC, Bregman R. Is it possible to use modification of diet in renal disease (MDRD) equation in a Brazilian population? *J Nephrol* 2006;19:196-9.
11. Jones GR, Lim EM. The National Kidney Foundation Guideline on Estimation of the Glomerular Filtration Rate. *Clin Biochem Rev* 2003;24:95-8.
12. Bastos RM, Bastos MG. Tabela de cálculo imediato de filtração glomerular. *J Bras Nefrol* 2005;27:40-2.
13. Mastroianni-Kirsztajn G, Pereira AB. O laboratório clínico no rastreamento das doenças renais. *J Bras Nefrol* 2007;29:13-7.
14. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-83.
15. Moreira SR, Kirsztajn GM. Introdução do Clearance Estimado de Creatinina na Rotina de um Laboratório. *J Bras Nefrol* 2006;28:25-7.

16. Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M, et al [Internet]. Guidelines for the management of chronic kidney disease. CMAJ. 2008;179:1154-62.
17. Iseki K. Chronic kidney disease in Japan from early predictions to current facts. Nephron Clin Pract. 2008;110:268-72.
18. Kirsztajn GM, Nishida SK, Silva MS, Ajzen H, Moura LA, Pereira AB. Urinary retinol-binding protein as a prognostic marker in glomerulopathies. Nephron 2002;90:424-31.
19. Remuzzi G, Chiurciu C, Ruggenti P. Proteinuria predicting outcome in renal disease: nondiabetic nephropathies (REIN). Kidney Int. 2004;(92):S90-6.
20. De Coster C, McLaughlin K, Noseworthy TW. Criteria for referring patients with renal disease for nephrology consultation: a review of the literature. J Nephrol 2010;23:399-407.
21. Manjunath G, Tighioaurt H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. Kidney Int 2003;63:1121-9.
22. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis 2003;41:1-12.
23. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. J Am Geriatr Soc. 1985;33:278-85.
24. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. J Gerontol 1976;31:155-63.
25. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. JAMA 1998;279:585-92.
26. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. Kidney Int 2002;62:997-1004.
27. Mastroianni-Kirsztajn G. Prevenção de doenças renais: uma preocupação crescente [Internet]. Medicina on line, 2006. Disponível em: <http://www.medonline.com.br/gianna.html>.
28. Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J, Cheung CM, McElduff P, Gibson JM, et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. Nephrol Dial Transplant 2006;21:88-92.
29. Dirks JH, De Zeeuw D, Agarwal SK, Atkins RC, Correa-Rotter R, D'Amico G, et al. On Behalf of the International Society Of Nephrology Commission For The Global Advancement of Nephrology Study

- Group 2004. Prevention of chronic kidney and vascular disease: Toward global health equity—The Bellagio 2004 Declaration. *Kidney Int Suppl* 2005;(98):S1-6.
30. Bang H, Mazumdar M, Newman G, Bombach AS, Ballantyne CM, Jaffe AS, et al. Screening for kidney disease in vascular patients: Screening for Occult Renal Disease (SCORED) experience. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2452-7.
31. K/DOQI. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47(suppl):S11-145.
32. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, et al. Anemia: An early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001;38:803-12.
33. Stevens PE, O'Donoghue DJ, De Lusignan S, Van Vlymen J, Klebe B, Middleton R, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int* 2007;72:92-9.
34. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood* 2006;107:3841-6.
35. Alpern RJ, Sakhaee K. The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: homeostatic mechanisms produce significant morbidity. *Am J Kidney Dis* 1997;29:291-302.
36. Oh MS. New perspectives on acid-base balance. *Semin Dial*. 2000;13:212-9.
37. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB. Can acidosis and hyperphosphataemia result in increased erythropoietin dosing in haemodialysis patients? *Nephrology (Carlton)* 2006;11:394-9.
38. Jeffrey A, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: Diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2005;45:978-993.
39. Martin KJ, Gonzalez EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:875-85.
40. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31-8.
41. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 2008;336:645-51.
42. Zoja C, Corna D, Camozzi D, Cattaneo D, Rottoli D, Batani C, et al. How to fully protect the kidney in a severe model of progressive nephropathy: a multidrug approach. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2898-908.

43. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC; Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1605-13.
44. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;138:98-104.
45. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110:1557-63.
46. Chonchol M, Cook T, Kjekshus J, Pedersen TR, Lindenfeld J. Simvastatin for secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2007;49:373-82.
47. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1448-54.
48. Iseki K, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 2004;44:806-14.
49. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, Svendsen KH, Collins AJ, Prineas RJ, et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1444-52.
50. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-82.
51. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
52. Tonelli M, Jose P, Curhan G, Sacks F, Braunwald E, Pfeffer M, et al. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: Analysis of a previously conducted randomized trial. *BMJ* 2006;332:1426-32.
53. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardio-

- logy, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69.
54. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Parikh NI, Meigs JB, Vasan RS, et al. Cross-classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2007;167:1386-92.
55. Brantsma AH, Bakker SJL, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT, et al. Cardiovascular and renal outcome in subjects with KDO-QI stages 1-3 chronic kidney disease: The importance of urinary albumin excretion. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3851-8.