

Creatinina sérica e taxa de filtração glomerular: percepção e realidade

Serum creatinine and glomerular filtration rate: perception and reality

Autor: R. Neil Dalton¹

Tradutores: Flávio Alcantara e Adagmar Andriolo

Na primeira leitura, o relato de Spanaus *et al.*⁽¹³⁾ no Clinical Chemistry pode ser descartado como apenas mais uma comparação entre biomarcadores séricos para taxa de filtração glomerular (TFG). Entretanto, os resultados e as conclusões deverão estimular uma reavaliação da concepção errônea, amplamente disseminada, de que a creatinina sérica é um biomarcador insensível da TFG e uma afirmação do seu papel no diagnóstico e monitoramento da doença renal.

Uma função renal saudável é essencial para a manutenção da homeostase fisiológica. Portanto é surpreendente que, sem medidas da TFG, as manifestações clínicas da insuficiência renal permaneçam amplamente silenciosas até que a função renal esteja tão baixa que o paciente possa estar em estágio final de doença renal. Os antigos tratamentos paliativos para doença renal, incluindo a sugestão de que os pacientes devem seguir “dieta rígida com a exclusão de carnes fortes e bebidas”⁽³⁾, foram profundamente modificados com a introdução da hemodiálise e do transplante renal. Estas intervenções clínicas geraram um estímulo inicial para que os laboratórios clínicos disponibilizassem medidas rotineiras acuradas da TFG, um movimento consolidado pelo aumento da prevalência da doença renal⁽³⁾, e a apreciação da função renal na determinação do risco cardiovascular⁽⁴⁾.

Medidas formais da TFG, particularmente as técnicas padrão de depuração renal com coleta de urina, são, pela própria natureza, invasivas, consumidoras de tempo e caras. Com o declínio da função renal, entretanto, a concentração sérica/plasmática de qualquer analito produzido no corpo em uma taxa relativamente constante e removido exclusivamente pela filtração glomerular irá aumentar como uma função recíproca: $TFG = (U_x \cdot V) / P_x$, onde $(U_x \cdot V)$ é a taxa de excreção urinária do analito x e P_x é a concentração plasmática de x (i.e., $TFG \propto 1/P_x$). Consequentemente, marcadores séricos/plasmáticos simples são especialmente atraentes para medidas rotineiras da TFG.

Historicamente, a concentração de ureia sérica foi considerada um marcador útil para TFG, mas a alta retrodifusão tubular e a dependência da ingestão proteica e da hidratação tornaram a sua interpretação difícil. A depuração renal de creatinina tem uma longa história como marcador de TFG⁽¹²⁾, mas apenas após a introdução de técnicas analíticas baseadas na reação de Jaffe original, incorporando diálise de fluxo contínuo ou detergentes que permitiram dosagens diretas no soro, é que a dosagem de creatinina sérica se tornou o biomarcador de escolha quase universal para a TFG⁽¹⁴⁾. Nos últimos 40 anos, a importância clínica da dosagem da creatinina no diagnóstico de doença renal, permitindo monitoramento preciso da progressão da doença, foi simplesmente espantosa. O desenvolvimento de fórmulas para a estimativa da TFG⁽⁷⁾ e o estadiamento da doença⁽⁸⁾, com base na creatinina sérica, reiteram a continuada importância deste biomarcador.

1. King's College London, London, UK.

Correspondência: WellChild Laboratory, Arctic (1st floor), Evelina Children's Hospital, London SE1 7EH, UK. Fax: +44-0-207-1884702. E-mail: neil.dalton@kcl.ac.uk

Por que, então, é tão negativa a percepção profissional da creatinina sérica? Foi reconhecido por estudos anteriores que aproximadamente 28% da depuração de creatinina em humanos são devidos à secreção tubular⁽¹²⁾. Consequentemente, drogas que inibem a secreção tubular da creatinina (por exemplo, trimetoprima e cimetidina⁽⁹⁾) causam um aumento da creatinina sérica independentemente da TFG. Problemas similares na interpretação surgem de mudanças nas taxas de produção de creatinina, com aumentos observados em resposta à administração de medicamentos (por exemplo, hormônio do crescimento e fenofibrato⁽¹⁾) e produção fisiologicamente reduzida em doenças hepáticas. Analiticamente, a situação é ainda mais problemática, com interferências de “cromógenos não creatinínicos”, apesar da introdução de ensaios cinéticos ao invés de ensaios de ponto final, os quais foram não apenas uma fonte de discordância, mas também, até recentemente, têm sido a razão da falta de consistência entre os fabricantes de conjuntos diagnósticos⁽⁶⁾. As evidências vitais da nossa percepção negativa da creatinina sérica, entretanto, são os resultados relatados por Shemesh *et al.*⁽¹¹⁾, que apontaram que a concentração de creatinina permanece dentro dos intervalos de referência em uma proporção substancial de pacientes com TFG altamente comprometida. Este achado questionou severamente o valor da creatinina, particularmente para o diagnóstico precoce de doença renal, por terem os resultados sido erroneamente interpretados como indicando que a concentração de creatinina não aumentaria até que a TFG tivesse se reduzido em 50%⁽¹⁵⁾, criando uma “faixa cega da creatinina.” Consequentemente, pesquisas foram dirigidas para o encontro de um “marcador ideal da TFG”⁽¹⁵⁾. Vários marcadores propostos, incluindo cistatina C, proteína beta traço (PBT) e dimetilarginina simétrica, têm sido apresentados como superiores à creatinina sérica. A pressão para mudar para os novos biomarcadores se torna ainda mais intensa.

Spanaus *et al.*⁽¹³⁾ comparam o desempenho de dois marcadores de baixo peso molecular, cistatina C e PBT, com a creatinina sérica para o diagnóstico, o estadiamento e a predição de progressão em uma coorte de 227 pacientes com doença renal crônica primária não diabética. A TFG formal foi medida pela depuração de iohexol. Os autores fornecem uma discussão detalhada das limitações do estudo, mas suas conclusões de que os três biomarcadores são equivalentes, tanto em termos de desempenho diagnóstico – mesmo em discretos graus de deterioração de função renal – quanto em termos de predição de risco para progressão, devem ajudar a melhorar nossa percepção da creatinina sérica. Os autores fornecem provas inequívocas de que o conceito de uma “faixa cega de creatinina” é falso. Qualquer biomarcador sérico de TFG deve obedecer às leis da física: com o declínio da TFG, a concentração sérica deve aumentar. O fato de a relação entre a concentração sérica e a TFG ser uma função recíproca explica como mudanças relativamente pequenas na concentração, que ocorrem em estágios iniciais do declínio da função renal, são seguidas de aumentos acelerados. Consequentemente, por décadas, os nefrologistas, na prática clínica, têm monitorado a taxa de progressão da doença renal em pacientes simplesmente marcando a recíproca da concentração sérica de creatinina contra o tempo. Esta função recíproca não é exclusiva para a creatinina, mas é verdade para qualquer biomarcador de TFG. A física é confirmada por Spanaus *et al.*⁽¹³⁾, no estadiamento da doença, de acordo com as diretrizes da Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI). Com a queda adicional da TFG em cada estágio, a concentração dos três biomarcadores aumenta proporcionalmente de 91 $\mu\text{mol/l}$ (1,03 mg/dl) para 333 $\mu\text{mol/l}$ (3,77 mg/dl), de 0,91 mg/l para 3,51 mg/l e de 0,73 mg/l para 2,88 mg/l, para creatinina, cistatina C e proteína beta-traço, respectivamente.

A análise adicional da discrepância entre nossa percepção da creatinina sérica e a conclusão de Spanaus *et al.*⁽¹³⁾ fornece uma visão de como nós interpretamos os testes laboratoriais e como avaliamos novos

biomarcadores. Publicações promovendo novos biomarcadores séricos para TFG tendem a usar a análise da curva *receive operator characteristic curve* (ROC) para demonstrar um desempenho diagnóstico melhor, em geral apenas marginal; entretanto, o diagnóstico representa apenas uma das aplicações clínicas da dosagem de creatinina sérica. Uma situação clínica crítica, na qual a creatinina é considerada tanto diagnosticamente sensível como confiável, é o monitoramento da função do enxerto após o transplante renal, em que alterações na dose de drogas imunossupressoras estão baseadas em pequenas variações na concentração da creatinina, em geral dentro do intervalo de referência. A explicação para a contradição à nossa percepção reside no entendimento da variação biológica, um conceito fundamental em química clínica. Em seu relato seminal sobre variação biológica na creatinina sérica, Gowans e Fraser⁽⁴⁾ demonstraram que a variação biológica da creatinina sérica é muito baixa, aproximadamente 4%, em um mesmo indivíduo; conseqüentemente, a aplicação de um ensaio de rotina com uma variação analítica inferior a 2% permite que mudanças muito pequenas na TFG sejam identificadas. As conclusões implícitas são que a aplicação do intervalo de referência para a creatinina sérica não é apropriada, portanto resolvendo a aparente disparidade dos dados de Shemesh⁽¹¹⁾, e que o monitoramento longitudinal da creatinina sérica em um indivíduo assegura a detecção precoce do declínio da TFG e de doença renal incipiente. Este é o exemplo de medicina verdadeiramente personalizada, no qual os intervalos de referência não se aplicam, sendo aplicáveis apenas quando a variação biológica do analito é baixa e os métodos analíticos com imprecisão apropriada estão disponíveis.

Infelizmente, esta verdade simples não é universalmente aceita. No exemplo utilizado para justificar a insensibilidade da creatinina sérica, o decaimento de 50% da TFG é associado a um aumento da creatinina de 53 $\mu\text{mol/l}$ para 106 $\mu\text{mol/l}$ (0,6 mg/dl para 1,2 mg/dl). A interpretação benigna é baseada no desconhecimento do valor inicial de 53 $\mu\text{mol/l}$ (0,6 mg/dl) e no fato de o valor final permanecer dentro do intervalo de referência⁽¹⁵⁾. A concentração da creatinina aumenta e não há “faixa cega da creatinina”. O problema é o uso errado do intervalo de referência⁽⁴⁾. Com um ensaio preciso, um aumento de 53 $\mu\text{mol/l}$ para 60 $\mu\text{mol/l}$ (0,6 mg/dl para 0,68 mg/dl) em um mesmo indivíduo se torna clinicamente importante. O valor verdadeiro da creatinina sérica é a sua sensibilidade diagnóstica em detectar pequenas mudanças da TFG. Spanaus *et al.*⁽¹³⁾ chegaram às suas conclusões porque os intervalos de referência não foram avaliados e a sua análise dos resultados considera, corretamente, os três biomarcadores como variáveis contínuas.

A comparação entre a variação biológica da creatinina e da cistatina C (não há informação equivalente disponível para PBT) rapidamente demonstra quão diferentes são estes dois biomarcadores séricos⁽⁵⁾. A contribuição da variância intraindividual para a variação biológica da cistatina C é de 75%, mas apenas de 7% para a creatinina. Conseqüentemente, o uso de cistatina C para monitorar a função renal em um indivíduo, particularmente nos estágios precoces de doença renal ou após o transplante, não é válido. Ela pode ser usada para avaliar a TFG pós-transplante⁽¹⁰⁾, mas não as pequenas mudanças que irão determinar ajustes na terapia imunossupressora.

A creatinina sérica não é um biomarcador perfeito da TFG. A secreção tubular, uma taxa de produção alterada e a especificidade analítica significam que ela não é aplicável a todas as situações clínicas e que a interpretação, frequentemente, permanece como uma arte. A percepção profissional de que a creatinina sérica é um biomarcador insensível para os estágios precoces das mudanças na TFG é totalmente incorreta. A informação apresentada por Spanaus *et al.*⁽¹³⁾ ajuda a corrigir esta percepção demonstrando que a

creatinina sérica é, pelo menos, tão boa quanto cistatina C ou a PBT. A realidade é que a creatinina sérica ainda é uma medida muito boa da TFG e, de longe, o mais sensível biomarcador para detectar pequenas mudanças da TFG de um indivíduo.

Referências

1. ANSQUER, J. C. *et al.* Effect of fenofibrate on kidney function: a 6-week randomized crossover trial in healthy people. *Am J Kidney Dis*, v. 51, p. 904-13, 2008.
2. CORESH, J. *et al.* 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*, v. 41, p. 1-12, 2003.
3. GOODHART, J. F. Two clinical lectures on albuminuria. Lecture II. The vagaries of renal disease. *Br Med J*, v. 1, p. 1183-5, 1890.
4. GOWANS, E. M.; FRASER, C. G. Biological variation of serum and urine creatinine and creatinine clearance: ramifications for interpretation of results and patient care. *Ann Clin Biochem*, v. 25, p. 259-63, 1988.
5. KEEVIL, B. G. *et al.* Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem*, v. 44, p. 1535-9, 1998.
6. LAMB, E. J. *et al.* Susceptibility of glomerular filtration rate estimations to variations in creatinine methodology: a study in older patients. *Ann Clin Biochem*, v. 42, p. 11-8, 2005.
7. LEVEY, A. S. *et al.* Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*, v. 53, p. 766-72, 2007.
8. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, v. 39, suppl. 1, p. S1-266, 2002.
9. PREUSS, H. G. Organic cationic drugs and renal creatinine secretion. *Ren Physiol*, v. 6, p. 103, 1983.
10. RISCH, L.; BLUMBERG, A.; HUBER, A. Rapid and accurate assessment of GFR in patients with renal transplants using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant*, v. 14, p. 1991-6, 1999.
11. SHEMESH, O. *et al.* Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*, v. 28, p. 830-8, 1985.
12. SMITH, H. W. *The kidney: structure and function in health and disease*. New York: Oxford University Press; 1951. p. 63-6.
13. SPANAUS, K. S. *et al.*, for the Mild and Moderate Kidney Disease (MMKD) Study Group. *Clin Chem*, v. 56, p. 740-9, 2010.
14. SPENCER, K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem*, v. 23, p. 1-25, 1984.
15. SWAN, S. K. The search continues: an ideal marker of GFR. *Clin Chem*, v. 43, p. 913-4, 1997.
16. WEINER, D. E. *et al.* Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol*, v. 15, p. 1307-15, 2004.

OBSERVAÇÃO:

Contribuição dos autores: todos os autores confirmaram sua contribuição para o conteúdo intelectual deste artigo e preencheram os três requerimentos: a) contribuição significativa para a concepção e desenho, aquisição de resultados ou análise e interpretação dos resultados; b) desenho ou revisão do artigo para o seu conteúdo intelectual; c) aprovação final do artigo publicado.

Revelação dos potenciais conflitos de interesse dos autores: nenhum dos autores declarou qualquer potencial conflito de interesses.

Papel dos patrocinadores: as organizações patrocinadoras não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, na seleção dos pacientes escolhidos, na revisão e interpretação dos resultados ou na preparação e aprovação do manuscrito.

Este editorial foi traduzido com permissão da American Association for Clinical Chemistry (AACC). A AACC não é responsável pela exatidão da tradução. As ideias apresentadas são dos autores, e não necessariamente as da AACC ou do jornal. Reeditado de *Clin Chem*, v. 56, n. 5, p. 687-89, 2010, com permissão do editor.

Copyright© original 2010 American Association for Clinical Chemistry, Inc.

Quando citar este artigo, por favor, refira a fonte original de publicação no jornal *Clinical Chemistry*.