



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Doença renal crónica e a sua relação com doença
cardio-vascular**

João Francisco Gouveia Nascimento

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em:
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco

Covilhã, Junho de 2012

Dedicatória

Aos meus pais, por serem o que são.

Aos meus amigos, por tornarem os maus momentos em bons momentos e os bons momentos em melhores ainda.

Aos novos amigos da Covilhã, por terem ajudado a transformar estes 6 anos em algo inesquecível.

Por último, e não menos importante, à Catarina, por me sofrer.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Miguel Castelo Branco por mostrar que um Presidente não precisa de ser arrogante e que pode ter uma relação próxima com os subordinados e por me ter ajudado na elaboração desta tese.

À Dra. Rosa Saraiva por me ter ajudado a arranjar artigos para a elaboração desta tese.

À Catarina por me ajudar a redigir este texto.

Obrigado a todos.

*"Remarkable boy. I do admire your courage.
I think I'll eat your heart."*

Dr. Hannibal Lecter

*"Que o teu trabalho seja perfeito para que,
mesmo depois da tua morte, ele permaneça."*

Leonardo da Vinci

Resumo

Introdução: A doença renal crónica tem uma prevalência em constante crescimento, estimando-se cerca de 265 milhões de pessoas em todo o mundo com risco aumentado para desenvolver esta doença. Os doentes renais crónicos no estadio mais avançado da doença apresentam um risco 10 a 30 vezes superior do que a população em geral de morrer por doença cardio-vascular.

Objectivos: Aprofundar o conhecimento actual sobre a insuficiência renal crónica e a sua relação com a doença cardio-vascular.

Métodos: Pesquisa bibliográfica na base de dados electrónica “PubMed”, com as seguintes palavras-chave: "chronickidneydisease", "glomerular filtration rate", "GFR", "eGFR", como pesquisa para doença renal crónica, e "cardiovascular disease" e "stroke", como pesquisa para doença cardio-vascular. Também se utilizou informação presente em diversos websites nacionais e internacionais.

Conclusões: A doença renal crónica aumenta o risco de desenvolver doença cardiovascular, em especial a hipertrofia ventricular esquerda, a doença coronária e o acidente vascular cerebral. Também se encontra relacionada com o desenvolvimento de lesões cerebrais, tais como lesões da substância branca, enfartes cerebrais silenciosos e atrofia cerebral. O consumo de pequenas quantidades de álcool, desde 7 gramas de etanol por semana, torna-se altamente prejudicial a estes doentes, pois aumentam o risco para desenvolver acidentes vasculares cerebrais. Além disto, concluiu-se que apesar do método indicado actualmente para avaliar a função renal ser através da equação CKD-EPI, utilizando a concentração sérica de creatinina, sexo, idade e raça, a maioria dos médicos continuam a utilizar a concentração sérica da creatinina isoladamente, o método menos preciso e que pode levar a que 50% dos idosos com doença renal crónica estadio 3 não sejam diagnosticados.

Palavras-chave: doença renal crónica, doença cardiovascular, taxa de filtração glomerular, CKD-EPI.

Abstract

Introduction: Chronic kidney disease has its prevalence in constant growth, estimating 265 million people around the world with increased risk for developing this disease. People with chronic kidney disease in its later stage have 10 to 30 times increased risk to die from cardiovascular diseases than the general population.

Objectives: Deepen the current knowledge about chronic kidney disease and its relation with cardiovascular disease.

Methods: Bibliographic search in the electronic database “PubMed”, with the following keywords: “chronic kidney disease”, “glomerular filtration rate”, “GFR”, “eGFR”, as search terms for chronic kidney disease, and “cardiovascular disease” e “stroke” as terms for cardiovascular disease. Several Portuguese and international websites were used too.

Conclusions: Chronic kidney disease increases the risk for developing cardiovascular disease, in particular left ventricular hypertrophy, coronarian disease and stroke. It is also related with the presence of brain lesions, such as white matter lesions, silent brain infarcts and brain atrophy. Even little alcohol consumption, i.e. 7 grams of ethanol per week, is highly prejudicial to patients with chronic kidney disease, because it increases their risk to have a stroke. Furthermore, although the current recommended way to evaluate renal function is by applying CKD-EPI equation, which uses patient serum creatinine concentration, age, sex and race, most medical personnel still uses serum creatinine concentration at its own, which can result in about 50% percent of old people with stage 3 chronic kidney disease not being diagnosed.

Keywords: Chronic kidney disease, cardiovascular disease, glomerular filtration rate, CKD-EPI.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	ix
Abstract	xi
Índice	xiii
Lista de tabelas	xv
Lista de fórmulas	xvii
Lista de Imagens	xix
Lista de Acrónimos	xxi
Introdução	1
Métodos	3
Medição da taxa de filtração glomerular estimada	4
Factores de risco para DRC	9
Doença renal crónica e doença cardio-vascular	11
Doença renal crónica e AVC	13
Conclusões	17
Perspectivas futuras	18
Bibliografia	22

Lista de tabelas

Tabela 1 - Critérios para avaliação laboratorial dos pacientes com DRC ou com risco aumentado para desenvolver DRC	10
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Lista de fórmulas

Equação 1 - Utilização da creatinina para estimar a Cl_{Cr} em ml/min	5
Equação 2 - Fórmula de Cockcroft-Gault para cálculo da TFGe	6
Equação 3 - Fórmula 4v-MDRD para medição da TFGe	7
Equação 4 - Fórmula CKD-EPI para cálculo da TFGe	7

Lista de Imagens

Figura 1 - Relação entre a clearance de inulina e a concentração sérica de creatinina.	
Figura 2 - Mortalidade cardiovascular na população em geral e nos doentes com insuficiência renal tratados por diálise ou com transplante	9
Figura 3 -RR para associação entre TFG e risco de AVC	10
Figura 4 - Tipos de AVC e componentes de lesão renal	11
Figura 5 - Programa em Excel que utiliza a fórmula CKD-EPI para estimar a TFG em negros e não negros, dados os valores da concentração sérica de creatinina, a idade e o sexo.	19
Figura 6 - Cabeçalho das análises pedidas no Centro Hospitalar da Cova da Beira, com um nome fictício, onde se pode ver a idade e, neste caso, o sexo do paciente.	19
Figura 7 - Creatinina sérica apresentada na folha de análises do Centro Hospitalar da Cova da Beira.	20
Figura 8 - Exemplo de como a TFG segundo CKD-EPI podia ser apresentada na folha de análises laboratoriais.	20

Lista de Acrónimos

4v-MDRD - Equação de 4 variáveis do estudo Modification of Diet in Renal Disease para medição da TFGe

6v-MDRD - Equação de 6 variáveis do estudo Modification of Diet in Renal Disease para medição da TFGe

AC - Atrofia cerebral

AVC - Acidente vascular cerebral

CKD-EPI - Equação para medição da TFGe da Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Cl_{Cr} - Clearance da creatinina

DCV - Doença cardio-vascular

DRC - Doença renal crónica

EAM - Enfarte agudo do miocárdio

ECS - Enfartes cerebrais silenciosos

E.U.A. - Estados Unidos da América

HTA - Hipertensão arterial

HVE - Hipertrofia ventricular esquerda

LSB - Lesões da substância branca

NKF - National Kidney Foundation

OMS - Organização Mundial de Saúde

RM - Ressonância Magnética

RR - Risk ratio

TC - Tomografia computadorizada

TFG - Taxa de filtração glomerular

TFGe - Taxa de filtração glomerular estimada

TRS - Terapia de substituição renal

Introdução

Na população saudável, os rins filtram, diariamente, aproximadamente 200 litros de sangue e são responsáveis pela depuração de diversos produtos do metabolismo. Também cumprem imprescindíveis funções fisiológicas, como:

- Regulação da osmolaridade;
- Regulação da volémia;
- Regulação hidroelectrolítica;
- Regulação do equilíbrio ácido-base;
- Excreção de metabolitos e xenobióticos;
- Produção de eritropoietina, importante hormona envolvida na eritropoiese;
- Hidroxilação da 25-hidroxivitamina D em calcitriol.

A doença renal crónica (DRC) engloba um espectro de diferentes processos fisiopatológicos associados a anormalidades na função renal e a um declínio progressivo da taxa de filtração glomerular (TFG) [1]. Esta doença é classificada em cinco estadios, baseados na taxa de filtração glomerular [2,3] e é definida como existência de lesão renal (evidenciada por biópsia ou presença de microalbuminuria) e/ou diminuição da função renal (TFG diminuída) por pelo menos 3 meses, independentemente da etiologia. Os estadios segundo a National Kidney Foundation (NKF) [3] são:

1. Lesão renal com TFG normal ou aumentada (≥ 90 ml/min/1,73m²)
2. Lesão renal com TFG ligeiramente diminuída (60-89 ml/min/1,73m²)
3. TFG moderadamente diminuída (30-59 ml/min/1,73m²)
4. TFG severamente diminuída (15-29 ml/min/1,73m²)
5. Insuficiência renal (TFG <15 ml/min/1,73m² ou necessidade de terapêutica de substituição renal(TSR)).

Numa fase inicial, devido à diminuição do número de nefrónios, há uma diminuição da massa renal. Esta redução vai levar a que os restantes nefrónios se hipertrofiem e a hiperfiltrarem. Apesar de benéfica a curto prazo, estes mecanismos levam a que estas estruturas fiquem esclerosadas, originando fibrose intersticial. [1,4]

Como os rins são responsáveis por funções importantíssimas à integridade do organismo, não será de estranhar que a DRC se repercuta em variadas alterações do metabolismo, tais como:

- Perturbações do equilíbrio ácido-base,
- Insulinorresistência,
- Anemia,
- Alterações do metabolismo lipídico,
- Alterações do metabolismo do fósforo e do cálcio,

- Ostedistrofia renal,
- *Stress oxidativo*,
- Amiloidose por deposição de β -2 microglobulina,
- Hiperhomocisteinémia
- Disfunção endotelial.

É a partir do estadio 3, altura onde já se perdeu, aproximadamente, metade dos nefrónios, que se notam, progressivamente, estas alterações. [5]

Nos Estados Unidos da América (EUA), estimam-se 20 milhões de pessoas (cerca de 11% da população) com DRC [3,6]. A prevalência de DRC nos estadios mais iniciais (1-4) é mais de 100 vezes superior (10,8%) à DRC de estadio 5 (0,1%) [3]. Apesar da incidência estar aumentando, pensa-se que este número será inferior ao real [7].

Em Portugal, pensa-se que 900.000 pessoas (aproximadamente 10% da população) sofrem de DRC. Em 2007, a incidência de TSR foi de 227 pacientes por milhão de habitantes e em 2011 manteve-se mais ou menos constante, com 226. A prevalência, nos mesmos períodos, foram de 1374 e 1662 pacientes por milhão de habitantes, respectivamente. Observa-se, assim, que apesar da incidência se manter constante, a prevalência tem vindo a aumentar. Isto deve-se à melhoria dos tratamentos médicos, o que leva a que os doentes sobrevivam mais tempo [8,9]. A diabetes *mellitus* juntamente com a hipertensão arterial foram as principais causas de início de TSR. Estando a associação destes factores com a obesidade bem documentada [10] e considerando a obesidade como a epidemia do século XXI, pode-se prever um aumento tanto na incidência, que tem estado constante, como da prevalência.

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte em doentes renais crónicos [11]. Nos pacientes que necessitam de diálise, a taxa de mortalidade por DCV é 10-30 vezes superior à da população em geral [6,12,13].

Com este trabalho pretende-se aprofundar o conhecimento sobre a DRC e a sua relação com a ocorrência de DCV.

Métodos

Foi efectuada uma pesquisa electrónica na base de dados PubMed, utilizando as seguintes palavras-chave: "chronickidneydisease", "glomerular filtration rate", "GFR", "eGFR", como pesquisa para DRC e "cardiovascular disease" e "stroke", como pesquisa para DCV

Os artigos foram indexados na base de dados até Maio de 2012, dando-se primazia aos artigos mais recentes e mais relevantes. Foram seleccionados os artigos cujo título se relacionava com o objecto de estudo desta tese.

Também se consultaram diversos sites nacionais e internacionais, como o do Ministério da Saúde, Administração Central do Sistema de Saúde, Administração Regional de Saúde do Centro, da Sociedade Portuguesa de Nefrologia e o da Organização Mundial de Saúde, assim como livros de medicina.

Medição da taxa de filtração glomerular estimada

A avaliação da função renal faz-se através da medição da TFG, sendo esta responsável pelo estadiamento da doença renal crónica, independentemente da causa [3]. Deste modo, é importantíssimo saber qual a melhor maneira para se obter a TFG.

Em primeiro lugar, de referir a concentração da creatinina sérica. A creatinina é um metabolito da creatina, produzida pela massa muscular a um ritmo praticamente constante e eliminada, na sua grande maioria, por filtração glomerular. Portanto, é de prever que se houver um declínio na função renal que este valor aumente, assinalando uma possível disfunção renal. Contudo, é um mau teste de rastreio para DRC, principalmente nos idosos. O uso da concentração sérica da creatinina pode levar a que 50% das pessoas com DRC estadio 3 não seja identificado [2]. Pela análise da figura 1, podemos concluir que:

- Quando a concentração sérica da creatinina se encontra acima do 1,4 mg/dl (a linha tracejada horizontalmente), que há sempre DRC de estadio, pelo menos, 3;
- Quando a concentração sérica da creatinina se encontra abaixo da mesma linha, podemos encontrar todos os estadios de DRC. Isto porque, apesar de não haver nenhum valor $<15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ com creatinina sérica $>1,5 \text{ mg/dl}$, não sabemos se algum dos pacientes necessitou de TSR.

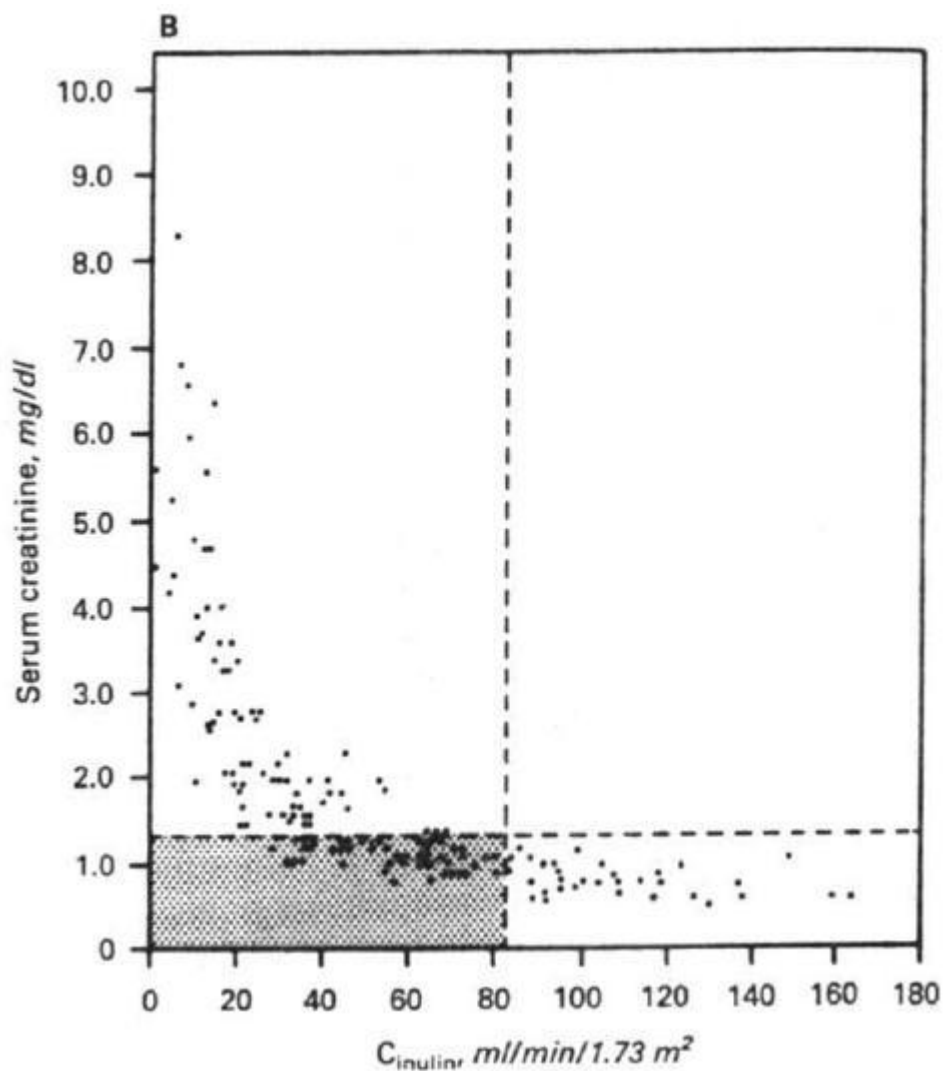


Figura 1 - Relação entre a clearance de inulina e a concentração sérica de creatinina. (A linha a tracejado horizontalmente corresponde a 1,4 mg/dl e a vertical a 82 ml/min/1,73m²)

Apesar disto, continua a ser o exame mais usado para estimar a função renal. [14]

Em segundo lugar, temos o cálculo da clearance de creatinina (Cl_{Cr}). Ésta pode ser realizada utilizando dois métodos diferentes:

1. Utilizando a própria creatinina;
2. A partir de substâncias exógenas radiomarcadas, ou não, como, por exemplo, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, ¹²⁵I-Iotalamato, ioexol e inulina.

No primeiro método, recolhe-se a urina das 24 horas e mede-se a concentração sérica e urinária da creatinina. A fórmula é:

$$Cl_{Cr} \text{ (ml/min)} = (U_{Cr} * U_{Vol}) / (S_{Cr} * T_{Min}).$$

Equação 1 - Utilização da creatinina para estimar a Cl_{Cr} em ml/min. (U_{Cr} - Concentração urinária de creatinina. U_{Vol} - Volume urinário (ml). P_{Cr} - Concentração sérica de creatinina. T_{Min} - Tempo de colheita da urina em minutos (normalmente 24h = 1440 min))

Apesar de ser mais sensível que a concentração sérica de creatinina na detecção de DRC (75% vs 61%), não será o melhor método, uma vez que esta molécula é excretada tanto pela filtração glomerular como por segregação tubular, originando resultados mais elevados que o real. Além disto, a creatinina também é excretada por vias extra-renais, que varia de paciente para paciente [15].

Relativamente ao segundo método, é o mais preciso, principalmente através da inulina, um polímero de frutose com 5200 dalton, uma vez que é quase totalmente filtrada no glomérulo e praticamente não é segregada ou reabsorvida pelos túbulos renais, sendo, por isto, o *standard* para validação de outros métodos. Contudo, encontra-se cada vez menos disponível mundialmente e é de difícil medição laboratorial. O ^{51}Cr -EDTA é a substância radiomarcada mais utilizada na Europa. Apesar de exporem os pacientes a uma quantidade de radiação muito reduzida e à sua elevada sensibilidade, estes métodos exigem técnicas laboratoriais muito demoradas e tratamento de resíduos específico, além do elevado custo. Portanto, é impraticável o seu uso rotineiro [2,15].

Então, houve necessidade de se desenvolver fórmulas para estimar a taxa de filtração glomerular (TFGe), com o objectivo de se ter um método simples, preciso e relativamente barato.

Até 1999, havia mais de 25 fórmulas, sendo a fórmula de Cockcroft-Gault a mais aceite e validada em adultos, na altura. A fórmula é dada por:

$$\text{TFGe (mL/min)} = [(140 - \text{idade}) * \text{Peso (kg)} / (0.814 * \text{S.Cr em } \mu\text{mol/L})] * (0.85 \text{ se do sexo feminino})$$

(Necessitando de ajuste por área corporal)

Equação 2 - Fórmula de Cockcroft-Gault para cálculo da TFGe (S.Cr - Creatinina sérica)

Num estudo liderado por Elisângela dos Santos [14] demonstrou-se que existe uma boa concordância entre os valores da TFG estimados pela fórmula de Cockcroft-Gault e medidos pela Cl_{Cr} , confirmando a fiabilidade desta equação. Deste modo, podem-se reduzir incómodos e custos inerentes à Cl_{Cr} , substituindo a sua utilização pela aplicação da fórmula de Cockcroft-Gault.

O grande contra desta fórmula é a necessidade de medição do peso corporal, limitando a sua utilização de modo sistemático.

Em 1999, Levey *et al* [16] publicou uma nova fórmula para calcular a TFGe através da creatinina, desta vez sem o peso corporal, mas com creatinina sérica, idade, sexo, etnicidade, ureia e albumina (equação de 6 variáveis da Modification of Diet in Renal Disease (6v-MDRD)). A inclusão das 2 últimas variáveis limitou a utilização a larga escala desta equação devido ao elevado custo e à variação analítica que ela acarreta [2]. Deste modo, em 2000, Levey *et al* [17] publicou a equação 4v-MDRD, que, apesar de já não utilizar ureia e albumina, não se tornou menos sensível [2]. A equação é a seguinte:

$$\text{TFGe (mL/min/1.73m}^2) = 186 * (\text{S.Cr em } \mu\text{mol/L} * 0.011312) - 1.154 * (\text{idade}) - 0.203 * (0.762 \text{ se do sexo feminino}) * (1.212 \text{ se negro})$$

Equação 3 - Fórmula 4v-MDRD para medição da TFGe (S.Cr - Creatinina sérica)

Esta fórmula espalhou-se mundialmente por ser extremamente simples, prática, por não ser necessário medir o peso corporal, por não necessitar de ajuste à área corporal e por ter sido validada, tornando-se no meio mais importante para avaliar a função renal [2]. Contudo, a sua precisão prognóstica é fraca em doentes com TFGe mais elevadas (isto é, com concentração sérica de creatinina mais baixas) [18-22].

A fórmula mais recentemente validada, publicada em 2009, para medição da TFGe é a da Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) e inclui os mesmos dados demográficos e laboratoriais da equação do estudo MDRD, sendo mais precisa, principalmente nas TFGe mais elevadas [23,24].

Jiang-tao et al concluíram [25] que o cálculo da TFGe pelas equações 4v-MDRD e CKD-EPI têm uma correlação positiva forte com a medição da TFG por técnicas de medicina nuclear ($^{99}\text{Tc-DTPA}$). No entanto, a CKD-EPI conseguiu ter um melhor performance global do que a 4v-MDRD, sendo, por isso, recomendada. Esta conclusão foi corroborada por Stevens et al [26].

Por outro lado, Nicolas Rognant et al [27] concluem que a fórmula CKD-EPI não é melhor do que a da 4v-MDRD, numa população diabética, referindo a necessidade de confirmação por estudos com uma amostra maior.

A fórmula CKD-EPI para medição da TFGe é:

$$\text{TFGe (ml/min/1.73m}^2) = 141 * \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha * \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} * 0.993^{\text{idade}} * 1.018 \text{ (Se do sexo feminino)} * 1.159 \text{ (se negro)}$$

Equação 4- Fórmula CKD-EPI para cálculo da TFGe;Scr - Creatinina sérica (mg/dl); κ - 0.7 se do sexo feminino ou 0.9 se do sexo masculino; α - -0.329 se do sexo feminino ou -0.411 se do sexo masculino; min - valor mínimo de Scr/ κ ou 1;max -valor máximo de Scr/ κ ou 1.

O custo de cada medição da concentração da creatinina sérica, em Portugal, é de 1,30€, sendo, portanto, um parâmetro laboratorial relativamente barato [28]. Deste modo, o custo total da aferição da TFG através das fórmulas anteriormente explicadas, é de apenas 1,30€ mais, aproximadamente, o preço de 1 minuto da consulta médica, uma vez que estão disponíveis na internet diversos sites com calculadoras automáticas para avaliação da TFGe, bastando, para isto, apenas introduzir as variáveis (por exemplo, <http://www.mdrd.com>).

Como conclusão, a utilização da concentração sérica de creatinina de forma isolada não deverá ser usada como meio de aferição da TFG. O cálculo sistemático da Cl_{Cr} por um lado através da própria creatinina, apesar de ser mais sensível que a utilização isolada da concentração sérica de creatinina, também deverá ser desaconselhado. Isto porque a creatinina além de ser excretada na sua grande maioria por filtração glomerular, ela também

é segregada pelos túbulos renais, levando a uma sobrestimação da real Cl_{Cr} ; por outro lado, a utilização de substâncias exógenas requer a utilização de técnicas laboratoriais morosas e o desperdício dos materiais radioactivos, tendo um custo bastante considerável. Por isto tudo, aconselha-se a utilização das equações para determinar a TFGe. As mais aconselhadas são a de Cockcroft-Gault, a 4v-MDRD e a CKD-EPI. Esta última é a que parece ter uma sensibilidade mais elevada, sendo, por isto, a mais recomendada.

Factores de risco para DRC

A NKF [3] publicou os factores que aumentam o risco de desenvolver esta doença, encontrando-se, entre parêntesis, o número estimado de pessoas em todo o mundo com risco aumentado, em milhões de pessoas, apresentado em seguida:

- Diabetes mellitus (15.6, com idade \geq 20 anos);
- Hipertensão (43.1, com idade \geq 18 anos);
- Lupus eritematoso sistémico (0.239);
- Enxertados renais (0.088311)
- Afro-americanos (34.7);
- Hispânico-Latinos (35.3);
- Índios americanos e nativos da Alasca (2.5);
- Idade entre 60-70 anos (20.3);
- Idade \geq 70 anos (25.5);
- Insuficiência renal aguda (0.363);
- Utilizadores de AINE (88).

A NKF, além de apresentar os factores de risco, também recomenda que:

- Todas as pessoas que se dirijam a uma consulta médica de rotina devem ser avaliadas se possuem risco aumentado para desenvolver DRC, de acordo com dados analíticos e sociodemográficos;
- Nas pessoas com elevado risco para desenvolver DRC, dever-se-á pedir marcadores de lesão renal e estimar a TFG.

Na tabela 1 apresentam-se os critérios para avaliação laboratorial dos pacientes com DRC ou com risco aumentado para desenvolver DRC. Esta avaliação laboratorial serve para registar a evolução dos doentes, de modo a agir o mais precocemente para prevenir as complicações que a DRC acarreta.

Tabela 1 - Critérios para avaliação laboratorial dos pacientes com DRC ou com risco aumentado para desenvolver DRC [45].

Análises laboratoriais	Pacientes com DRC	Pacientes com risco aumentado de desenvolver DRC
Creatinina sérica para calcular TFGe	Todos	Todos
Microalbuminúria	Todos	Todos
Exame do sedimento urinário (ou utilização de fita para urina) para pesquisa de leucócitos e eritrócitos	Todos	Todos
Exames imagiológicos (principalmente ecografia)	Todos	Doentes seleccionados (sintomas de obstrução do tracto urinário, litíase renal ou história familiar de doença do rim poliquístico)
Electrólitos séricos	Todos	Doentes seleccionados (hipertensos, diabéticos, condições edematosas, pesquisa de toxicidade medicamentosa)
Concentração urinária	Todos	Doentes seleccionados (poliúria, hipernatrémia, hiponatrémia)
pH urinário	Todos	Doentes seleccionados (alcaloses ou acidoses metabólicas, hipo ou hiperkaliémias)

Doença renal crónica e doença cardio-vascular

A DCV é a principal causa de morte em doentes renais crónicos [11], assim como no resto da população mundial [29]. Em Portugal, segundo dados da Sociedade Portuguesa de Nefrologia, 27% dos doentes em TSR morreram de DCV.

Segundo a declaração da American Heart Association (AHA) sobre a DRC como factor de risco para desenvolvimento de DCV [8], as DCV nos doentes com DRC são principalmente a cardiomiopatia e a doença vascular arterial, sendo esta última dividida em aterosclerose (caracterizada pela presença de placas e lesões oclusivas) e arteriosclerose (ou remodelação dos grandes vasos).

As lesões ateroscleróticas na DRC são normalmente calcificadas, ao contrário das fibroateromas. Este processo ocorre desde os estádios precoces da DRC [30] e parece dever-se ao acúmulo de dimetilarginina simétrica e de *N*-formil-metionina-leucina-fenilalanina, responsáveis por uma maior produção de radicais oxidativos livres e pelo aumento da entrada de Ca^{2+} nos monócitos, respectivamente. Isto, juntamente com o aumento da metilarginina assimétrica, hiperhomocisteinémia e disfunção endotelial, aceleram o processo de aterosclerose, activam a inflamação e actuam como pro-trombóticos [31]. As manifestações clínicas são a doença coronária, principalmente angina, enfarte agudo de miocárdio e morte súbita (comum na DRC), AVC, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca.

A remodelação vascular pode ser devido a:

- Excesso de pressão (com hipertrofia dos vasos e rácio lúmen-parede aumentado). Isto pode dever-se tanto a uma hipertensão arterial (HTA), como à calcificação e perda de elasticidade dos vasos;
- Excesso de volume (com um aumento proporcional no diâmetro arterial e da espessura da parede), uma vez que há retenção de Na^+ e de água.

A arteriosclerose normalmente acompanha-se de uma perda na compliance vascular, devido tanto à calcificação como à perda da elasticidade vascular, levando ao aumento da pressão de pulso, hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) e perfusão coronária diminuída. Tanto o aumento da pressão de pulso [32] como a diminuição da compliance aórtica [33-35] foram dados como factores de risco independentes para DCV em doentes dialisados

Por último, a cardiomiopatia também é bastante prevalente entre os doentes renais crónicos. O aumento da pressão resulta em HVE concêntrica, enquanto que o aumento do volume se traduz em:

- Anemia, não só devido à diminuição da produção de eritropoietina pelo rim, mas também à diminuição do tempo de vida dos eritrócitos no ambiente urémico, à deficiência de ferro, a hiperparatiroidismo e à inflamação associada à DRC [1];
- Edemas, por aumento da pressão hidrostática e por diminuição da pressão oncótica;
- Todos os anteriores levam ao aumento da pré-carga, um mecanismo compensatório a curto-prazo, mas que leva à dilatação e hipertrofia do ventrículo esquerdo

Estas alterações podem levar a disfunções sistólicas ou diastólicas, manifestando-se clinicamente como insuficiência cardíaca e doença coronária, mesmo sem doença vascular arterial.

Já se estabeleceu uma relação inversa entre o nível da função renal e a probabilidade de haver doença coronária visível angiograficamente, em indivíduos do sexo feminino [36].

Levin et al [37] relacionou a prevalência de HVE segundo a Cl_{Cr} . A prevalência de HVE era de 45% em doentes com $Cl_{Cr} < 25$ ml/min, de 31% em pacientes com Cl_{Cr} entre 25 e 50 ml/min e de 27% em utentes com $Cl_{Cr} > 50$ ml/min, apresentando, portanto, uma relação inversa entre a TFG e a prevalência de HVE.

Nos doentes renais crónicos que necessitam de diálise, o risco de morte por DCV é 10-30 vezes maior do que na população em geral [6,12,13].

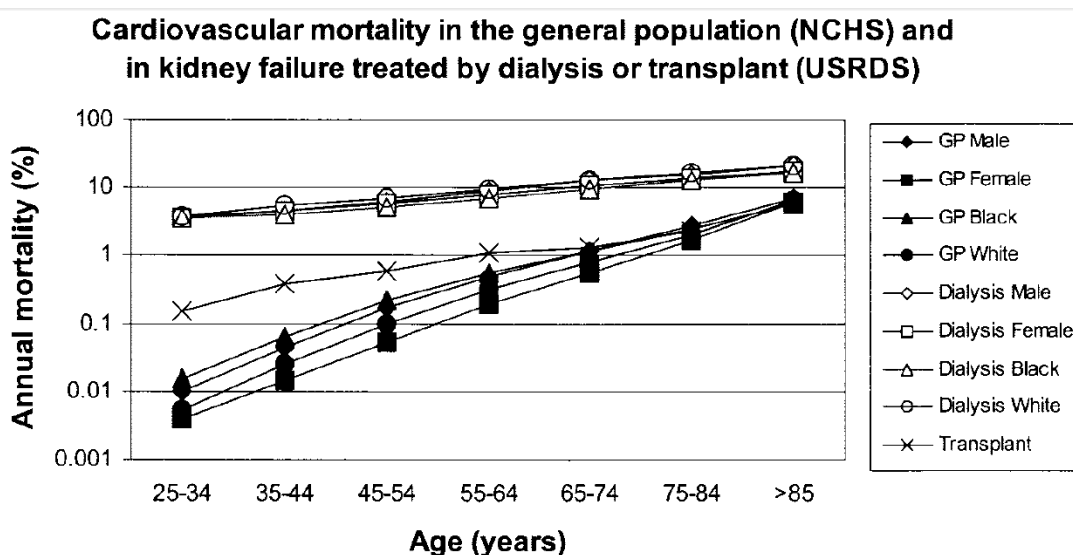


Figura 2 - Mortalidade cardiovascular na população em geral (GP) e nos doentes com insuficiência renal tratados por diálise ou com transplante [12]

Como se pode verificar na figura 2, existe um claro distanciamento entre a população geral e os doentes em diálise. No entanto, este distanciamento vai diminuindo quanto mais elevada for a idade dos doentes. Os pacientes transplantados têm um menor risco de mortalidade por DCV do que os doentes dialisados e um maior risco comparado à população em geral até à faixa etária dos 65-74, onde o risco se equipara; contudo, os dados relativos aos doentes transplantados encontram-se subestimados [12].

Doença renal crónica e AVC

No estudo de Roterdão, elaborado por Bos e sua equipa [38], concluiu-se que não havia relação entre TFG diminuída e ocorrência de AVC isquémico, relativamente ao grupo com TFG mais elevada (Risk Ratio [RR] 1.14; IC 95%, 0.84-1.54), mas que havia uma relação estatisticamente significativa entre TFG diminuída e a ocorrência de AVC hemorrágico (RR 4.10; IC 95%, 1.25-13.42), comparativamente aos pacientes com TFG mais elevada (Figura 3).

Event	GFR*	HR (95% CI)
		Model 1†
All stroke (n=586)	Quartile 4	1 (ref)
	Quartile 3	0.86 (0.65–1.14)
	Quartile 2	1.15 (0.88–1.51)
	Quartile 1	1.14 (0.84–1.54)
Ischemic stroke (n=338)	Quartile 4	1 (ref)
	Quartile 3	0.88 (0.63–1.22)
	Quartile 2	1.13 (0.82–1.56)
	Quartile 1	0.87 (0.59–1.29)
Hemorrhagic stroke (n=44)	Quartile 4	1 (ref)
	Quartile 3	1.76 (0.58–5.29)
	Quartile 2	3.06 (1.06–8.86)
	Quartile 1	4.10 (1.25–13.42)

Figura 3 - RR para associação entre TFG e risco de AVC [38]. *Limites para aumento dos quartis foram 53.9, 63.1 e 72.0 ml/min/1.73m² para indivíduos do sexo masculino e 50.4, 60.3 e 70.1 ml/min/1.73m² para indivíduos do sexo feminino. Modelo 1 - Ajustado para sexo e idade

Contudo, num estudo em pacientes japoneses realizado por Kudo e a sua equipa [39], apresentam conclusões diferentes. Consideram que há relação entre DRC e AVC isquémico (75,9% dos pacientes com DRC contra 58,9% sem DRC), principalmente nos doentes com insuficiência renal, mas que o AVC hemorrágico é mais frequente em pacientes sem DRC, logo seguido por doentes renais crónicos com proteinúria (Figura 4).

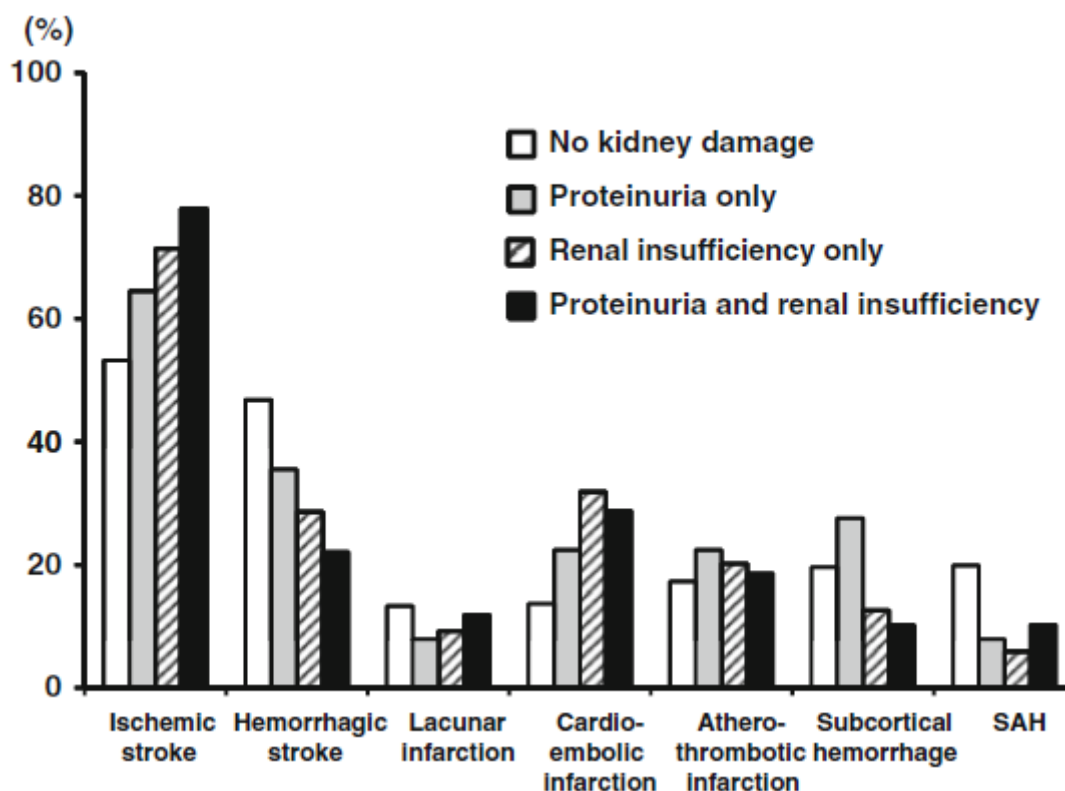


Figura 4 - Tipos de AVC e componentes de lesão renal. SAH: hemorragia sub-aracnóideia. Insuficiência renal: TFG $<$ 60 ml/min/1.73m² [39]

Esta diferença de resultados pode dever-se, principalmente, a diferenças nas populações e no número da amostra. No estudo de Roterdão, foi analisada uma amostra de 4937 habitantes de Ommoord, um distrito de Roterdão, Holanda, enquanto que no estudo realizado por Kudo foram analisadas 525 pessoas que se dirigiram ao Hospital da Cidade de Yamagata, em Saisekan, Japão, por AVC. Também de referir que o estudo de Roterdão foi dirigido a uma população específica, e a um maior nº de pessoas, enquanto que no estudo de Kudo foram estudadas pessoas que se dirigiram ao hospital pela doença em estudo (AVC).

Ovbiagele no seu estudo [7], chegou à conclusão que doentes renais crónicos classificados em estadios 3 tinham um risco 2 vezes superior a ter um AVC relativamente aos classificados no estadio 1 ou 2. Quanto aos estadios 4 e 5, teve resultados quase significativamente estatísticos, mas foi limitada devido à reduzida amostra neste estadio. Também concluiu que a presença de microalbuminúria aumenta em 50% o risco de AVC.

Vogels *et al* [9] investigou se havia relação entre DRC e a presença de lesões cerebrais [lesões da substância branca (LSB), enfartes cerebrais silenciosos (ECS) e atrofia cerebral (AC)] em ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC). Após uma extensa pesquisa bibliográfica, analisando diversos estudos populacionais, conclui que a diminuição da TFG está, realmente, associada com a presença de lesões cerebrais, as quais, por sua vez, são associadas a um aumento de risco de AVC, diminuição da cognição e demência.

É preciso, contudo, ter em atenção que estas conclusões se baseiam em diferentes estudos, que tiveram métodos e populações distintos.

É referido por Schäbitz e Reinecke [41] que, num estudo em 11780 japoneses sem DCV prévia, o consumo de álcool em doentes renais crónicos japoneses aumenta grandemente o risco de desenvolver AVC hemorrágicos (5.3% em homens e 6.1% em mulheres), comparativamente a pessoas com DRC mas que nunca beberam (0.7% em homens e 1.7% em mulheres) e sem DRC. O consumo de álcool foi definido como consumo superior a 7g de etanol por semana.

Uma explicação para esta ocorrência pensa-se ser a actividade da álcool desidrogenase diminuída na população asiática.

Conclusões

O principal objectivo foi analisar o conhecimento actual sobre a DRC e a sua relação com DCV.

A DRC tem uma prevalência muito elevada, estimando-se cerca de 900.000 pessoas afectadas em Portugal, podendo este valor estar subestimado. Em todo o mundo, cerca de 265 milhões de pessoas apresentam risco aumentado para desenvolver DRC.

O risco de DCV encontra-se aumentado pela presença de DRC, em especial o risco de HVE, doença coronária e de AVC. Este risco é maior nos doentes que necessitam de terapia de substituição renal.

A DRC também se relaciona com a presença de LSB, ECS e AC, que, por sua vez, estão relacionados com o aparecimento de déficits na cognição e de demência. Estas lesões também aumentam o risco para se desenvolverem AVC.

O consumo de álcool deve ser o mais reduzido possível nos doentes crónicos renais. Isto porque mesmo pequenas quantidades de álcool, isto é, 7 gramas de etanol por semana, aumentam em cerca de 5 vezes o risco de ter AVC, nestes doentes.

De modo a se poder reduzir as complicações da DRC, importa saber como diagnosticá-la e tratá-la precocemente. É neste contexto que surgem vários métodos para avaliar a função renal, através da análise da TFG, no sentido de estadiar a DRC.

Apesar da maioria dos médicos utilizar a concentração da creatinina sérica, isoladamente, para avaliar a função renal, este é o método menos preciso, levando a que aproximadamente 50% dos idosos com DRC estadio 3 não sejam diagnosticados.

A medição da Cl_{Cr} através da inulina é o método mais preciso para avaliar a função renal. Contudo, devida à baixa disponibilidade da mesma e às dificuldades técnico-laboratoriais, é incomportável o seu uso generalizado. No sentido de simplificar a medição da TFG, desenvolveram-se diversas fórmulas para calcular uma TFGe. Estas fórmulas apresentam resultados concordantes com os valores obtidos através da Cl_{Cr} . Actualmente, existe uma vasta disponibilização de calculadoras que aplicam as diferentes fórmulas na internet (p. ex. <http://mdrd.com>). O preço da equação aproximar-se-á ao custo da medição da concentração da creatinina sérica, que se situa por volta de 1,30€, em Portugal. Portanto, dever-se-ão utilizar as fórmulas para estimar a TFG, uma vez que não há grande prejuízo na precisão da medição e porque são mais cómodas, simples, rápidas e baratas.

A fórmula CKD-EPI é a mais recentemente validada e aconselha-se a sua utilização para estadiar os doentes renais crónicas, assim como controlar a evolução nos pacientes com risco aumentado para desenvolver DRC.

Perspectivas futuras

Está mais que comprovado que a medicina preventiva é muito mais custo-efectiva do que a medicina curativa [42-43]. Deste modo, volto a frisar que é importantíssimo detectar a DRC, tal como todas as outras doenças, o mais precocemente possível de modo a reduzirmos a morbi-mortalidade por si causada. Uma vez que a função renal continua a ser avaliada erradamente pela grande maioria dos médicos através da concentração da creatinina sérica e que a DRC se encontra subdiagnosticada, será importante apostar-se na formação dos médicos para aumentar a consciencialização da existência desta doença, e que há muito mais antes do culminar da doença renal crónica em insuficiência renal crónica, e para se utilizarem as fórmulas estimadoras da TFG.

Apesar do cálculo da TFG ser simples e rápido, bem sabemos que, no contexto actual da medicina hospitalar, os médicos se encontram cada vez mais ocupados, com recursos informáticos mais escassos e de pior qualidade, a não ser que utilizem os próprios equipamentos. Assim, seria de grande valor a utilização de um programa de cálculo da TFG pelos próprios laboratórios. Sabendo que tanto a fórmula de cálculo da TFG da CKD-EPI (fórmula 4) tem como variáveis a concentração sérica de creatinina, a idade, o sexo e a raça, temos que:

1. Mandando o sangue para análise, obtemos uma das variáveis: a concentração sérica da creatinina;
2. Normalmente, os laboratórios têm acesso à data de nascimento do paciente, conseguindo resolver a variável idade, e ao sexo também.
3. Deste modo fica a faltar a variável raça (negro ou não negro).

Faltando apenas uma variável que pode tomar apenas 2 valores, pode-se criar um programa que calcule a TFG automaticamente para as duas variáveis, após inserirmos as restantes variáveis. Assim o fiz, como se pode ver na figura 5, utilizando o valor de creatinina de 1 mg/dl, idade de 1 ano e masculino como sexo, obtendo o valor da TFG para negros e não negros.

Se esta informação viesse directamente na folha de análises, seria muito mais simples para o médico aferir a função renal através da fórmula CKD-EPI, em vez de utilizar erradamente a concentração sérica de creatinina de modo isolado.

Doença renal crónica e a sua relação com doença cardio-vascular

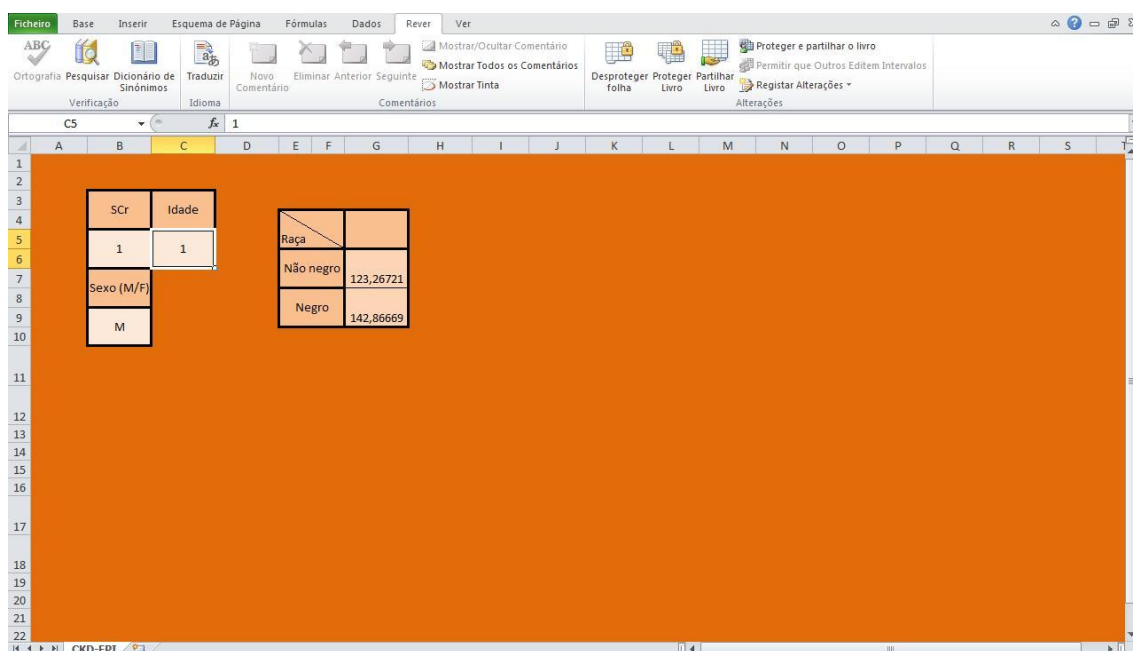


Figura 5 - Programa em Excel que utiliza a fórmula CKD-EPI para estimar a TFG em negros e não negros, dados os valores da concentração sérica de creatinina, a idade e o sexo.

Na figura 6 apresenta-se o cabeçalho das análises pedidas no Centro Hospitalar da Cova da Beira, com um nome fictício. Apesar de não apresentar o sexo do doente, poder-se-ia introduzir um campo onde se pusesse definir o género do doente (uma vez que há nomes que podem causar dúvida). Deste modo, conseguia-se saber o sexo (M), a idade (no exemplo, 72 anos), a creatinina sérica (medida pelo laboratório), faltando apenas a raça.



Figura 6 - Cabeçalho das análises pedidas no Centro Hospitalar da Cova da Beira, com um nome fictício, onde se pode ver a idade e, neste caso, o sexo do paciente.

Na figura 7 apresenta-se o valor de creatinina sérica do doente.

Análises	Resultados	Unidades	Val.Ref.
Análises de Soro			
Glicose	187	mg/dL	70 - 100 *
Ureia	47	mg/dL	17 - 50 53 22-06-2012
Creatinina	1.0	mg/dL	0.9 - 1.4 1.2 22-06-2012

Figura 7-Creatinina sérica apresentada na folha de análises do Centro Hospitalar da Cova da Beira.

Na figura 8 demonstro como poderia ser a apresentação da TFG do doente. Neste caso, o doente poderia ter uma TFG de 87 ml/min/1,73m² se for negro ou de 75 ml/min/1,73m².

Análises	Resultados	Unidades	Val.Ref.						
Análises de Soro									
Glicose	187	mg/dL	70 - 100 *						
Ureia	47	mg/dL	17 - 50 53 22-06-2012						
Creatinina	1.0	mg/dL	0.9 - 1.4 1.2 22-06-2012						
TFG (CKD-EPI)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Raça</th> <th>Resultado</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Não negro</td> <td>75,386738</td> </tr> <tr> <td>Negro</td> <td>87,373229</td> </tr> </tbody> </table>		Raça	Resultado	Não negro	75,386738	Negro	87,373229	Estadio 1 - >=90 Estadio 2 - >= 60 e <90 Estadio 3 - <60 e >=30 Estadio 4 - <30 e >=15 Estadio 5 - <15 Valores em ml/min/1,73m ² Estadio 1 e 2 é obrigatório presença de lesão renal
Raça	Resultado								
Não negro	75,386738								
Negro	87,373229								

Figura 8 - Exemplo de como a TFG segundo CKD-EPI podia ser apresentada na folha de análises laboratoriais.

Com uma folha laboratorial deste tipo, facilitaria muito mais a avaliação da função renal aos médicos. Deste modo, consegue-se detectar mais precocemente a presença de DRC, podendo tratá-la e prevenir todas as suas complicações.

Bibliografia

1. Longo, Fauci, Kasper et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. : The McGraw-Hill Companies, Inc; 2011
2. Mula-Abed WS, Al Rasadi K, Al-Riyami D. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR): A Serum Creatinine-Based Test for the Detection of Chronic Kidney Disease and its Impact on Clinical Practice. Oman Medical Journal 2012; 27(2):108-113.
3. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Annals of Internal Medicine 2003; 139:137-147.
4. Dummer CD, T.F., Veronese FV, Doença renal crónica, inflamação e aterosclerose:Novos conceitos de um velho problema. Rev Assoc Med Bras 2007. 53(5): 446-450
5. Cibulka R., Racek J., Metabolic disorders in patients with chronic kidney failure. Physiol Res 2007; 56(6): 697-705.
6. Weiner DE, Tighiouart H, AminG. Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Pooled Analysis of Community-Based Studies. Journal of The American Society of Nephrology 2004; 15:1307-1315.
7. Ovbiagele B, Impairment in Glomerular Filtration Rate or Glomerular Filtration Barrier and Occurrence of Stroke. Archives of Neurology 2008; 65(7):934-938.
8. Gabinete De Registo Do Tratamento Da Doença Renal Terminal Da Sociedade Portuguesa De Nefrologia. SPN - Gabinete de registos 2011. [base de dados na Internet]. 2011 [citado 2012 Jun 18]. Disponível em: Sociedade Portuguesa de Nefrologia, Gabinete de Registo do tratamento da Doença Renal Terminal Web site: http://spnefro.pt/comissoes_gabinetes/Gabinete_registo_2011/default.asp
9. Bommer J., Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(11): 8-12.
10. Kaplan NM & Victor RG *Kaplan's Clinical Hypertension*. 10ªed: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
11. Kundhal K.,Lok CE.Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronickidney disease.Nephron ClinPract, 2005; 101(2): c47-52.
12. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, 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 Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation 2003; 108:2154-2169.
13. Bax L, Algra A, Mali W, et al. Renal function as a risk indicator for cardiovascular events in 3216 patients with manifest arterial disease. Atherosclerosis 2008; 200:184-190.
14. Santos EM, França AK, Salgado JV, et al. Valor da equação de Cockcroft-Gault na triagem de hipertensos. J Bras Nefrol 2011; 33(3):313-321.

15. Levey AS, Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney International* 1990; 38:167-184.
16. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Annals of Internal Medicine* 1999;130(6):461-470.
17. Levey AS, Greene T, Kusek I, et al. A simplified equation to predict glomerular filtration from serum creatinine (Abstract). *Journal of the American Society of Nephrology* 2000;11:155A.
18. Astor BC, Levey AS, Stevens LA, et al. Method of glomerular filtration rate estimation affects prediction of mortality risk. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2214-22.
19. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141:929-37.
20. Rule AD, Rodeheffer RJ, Larson TS, et al. Limitations of estimating glomerular filtration rate from serum creatinine in the general population. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1427-34.
21. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, et al. Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2749-57.
22. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007;40:153-161.
23. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612.
24. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis* 2010;56:486-95.
25. Jiang-tao L, Chen X, Chun-li C, et al. Relative performance of two equations for estimation of glomerular filtration rate in a Chinese population having chronic kidney disease. *Chinese Medical Journal* 2012; 125(4):599-603.
26. Stevens LA, Li S, Tamura MK, et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations: Risk Factors for and Complications of CKD and Mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2011; 57(3):9-16.
27. Rognant N, Lemoine S, Laville M, et al. Performance of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate in Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2011; 34:1320-1322.
28. Tabela de MCDT Convencionados - actualização de taxas moderadoras - 1 de Janeiro de 2012. [base de dados na internet]. 2012 [citado a 28 de Maio de 2012]. Disponível em: Administração Central do Sistema de Saúde Web site: http://www.acss.min-saude.pt/Portals/0/Tab%20MCDT%20Convencionados_1Janeiro2012.xls

29. The global burden of disease: 2004 update. Genebra: World Health Organization; 2008.
30. Zalba G, Fortuno A, Diez J. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant* 2006; 21(10):2686-2690.
31. Taddei S, Nami R, Bruno RM, et al. Hypertension, left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *Heart Fail Rev* 2011; 16(6):615-620.
32. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA*.2002;287:1548-1555.
33. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99:2434-2439.
34. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 1998;32:570-574
35. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001;103:987-992.
36. Reis SE, Olson MB, Fried L, et al. Mild renal insufficiency is associated with angiographic coronary artery disease in women. *Circulation*.2002; 105:2826-2829.
37. Levin A, Singer J, Thompson CR, et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J KidneyDis*. 1996;27:347-354.
38. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A. Decreased Glomerular Filtration Rate Is a Risk Factor for Hemorrhagic But Not for Ischemic Stroke The Rotterdam Study. *Stroke* 2007; 38:3127-3132.
39. Kudo K, Konta T, Degawa N, et al. Relationship between kidney damage and stroke types in Japanese patients. *Clinical and Experimental Nephrology* 2012 [publicação online anterior à publicação por escrito]
40. Vogels S, Emmelot-vonk M, Verhaar AJ, et al. The association of chronic kidney disease with brain lesions on MRI or CT: A systematic review. *Maturitas* 2012 [publicação online anterior à publicação por escrito]
41. Schäbitz W, Reinecke H. Chronic Kidney Disease and Alcohol Consumption Are Asians at Particular Risk for Hemorrhagic Stroke? *Stroke* 2011; 42:2385-2386.
42. Maciosek MV, Coffield AB, Edwards NM, et al. Priorities among effective clinical preventive services: results of a systematic review and analysis. *Am J Prev Med* 2006; 31:52-61
43. Goodell S, Cohen J, Neumann P. Cost savings and cost effectiveness of clinical preventive care. *THE SYNTHESIS PROJECT POLICY BRIEF* 2009; 18.
44. Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *The New England Journal of Medicine* 2004; 351(13):1296-1305.

45. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis. 2002;39:S1-246

46. Kannapiran M, Nisha D, Rao JV, et al. Underestimation of Impaired Kidney Function with Serum Creatinine. Ind J ClinBiochem 2010; 25(4):380-384.

47. Mattix HJ, Hsu C, Shaykevich S. Use of the Albumin/Creatinine Ratio to Detect Microalbuminuria: Implications of Sex and Race. Journal of the American Society of Nephrology 2002; 13(4):1034-1039.