

A importância da liberação da estimativa da taxa de filtração glomerular junto do resultado da creatinina sérica nos laudos

The importance of the glomerular filtration rate estimation combines with the serum creatinine result in the reports

Flávia Martinello¹

Lenilza Mattos Lima¹

Mauren Isfer Anghebem²

DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome clínica decorrente de uma lesão renal que progride no decorrer de vários meses a anos. O diagnóstico é realizado pela medida da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), pelo exame de urina e pesquisa de albuminúria, e por exame de imagem dos rins.^(1,2)

Baseado em um mínimo de dois resultados de taxa de filtração glomerular (TFG), obtidos com intervalo de pelo menos 3 meses, a DRC é classificada em cinco estágios (Figura 1). À medida que a TFG cai para menos de 60 mL/min, as manifestações sistêmicas e as complicações da DRC tornam-se cada vez mais evidentes. A DRC de estágio V (TFG < 15 mL/min) representa uma doença renal em estágio terminal com indicação de terapia de substituição renal.^(1,3)

Classificação da doença renal crônica				Albuminúria		
				A1	A2	A3
				Normal ou levemente aumentada	Moderadamente aumentada	Severamente aumentada
				< 30 mg/dia	30 - 300 mg/dia	> 300 mg/dia
TFG	G1	Normal ou alta	> 90 ml/min	G1 A1	G1 A2	G1 A3
	G2	Levemente reduzida	60 - 89 ml/min	G2 A1	G2 A2	G2 A3
	G3a	Leve a moderadamente reduzida	45 - 59 ml/min	G3a A1	G3a A2	G3a A3
	G3b	Moderada a severamente reduzida	30 - 44 ml/min	G3b A1	G3b A2	G3b A3
	G4	Severamente reduzida	15 - 29 ml/min	G4 A1	G4 A2	G4 A3
	G5	Falência renal	< 15 ml/min	G5 A1	G5 A2	G5 A3

■ Baixo risco	Usualmente sem sintomas
■ Risco moderado	Possíveis complicações
■ Risco elevado	Complicações evidentes
■ Risco muito elevado	

Figura 1. Estágios da doença renal crônica (DRC), manifestação de sintomas baseados na estimativa da taxa de filtração glomerular (eTFG) e riscos da doença.⁽⁴⁾

¹ Profa do Departamento de Análises Clínicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

² Profa do Departamento de Análises Clínicas da Universidade Federal do Paraná e da Escola de Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Instituição: Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC)

DOI: 10.21877/2448-3877.202100020

A creatinina sérica é o exame laboratorial mais amplamente utilizado para avaliar a função renal. Como subproduto do metabolismo da creatina e fosfo-creatina no músculo esquelético, a creatinina é gerada a uma taxa constante e conseqüentemente, liberada de forma constante na circulação sanguínea. Como a creatinina é predominantemente eliminada por filtração glomerular, com secreção de apenas uma fração mínima pelas células tubulares, a concentração sérica de creatinina apresenta uma associação inversa com a função renal. Cada elevação correspondente ao dobro da concentração sérica de creatinina significa uma redução aproximada de 50% da TFG.^(1,3)

Apesar da ampla aceitação como medida da função dos rins, a creatinina sérica apresenta algumas limitações que precisam ser reconhecidas. Como a produção de creatinina ocorre em função da massa muscular, a concentração sérica considerada “normal” deve ser interpretada no contexto de cada paciente. A concentração sérica de creatinina da ordem de 1,00 mg/dL, considerada dentro do intervalo de referência pela maioria dos laboratórios, pode, na verdade, estar aumentada (ou seja, > 1,00 mg/dL) em um paciente com massa muscular reduzida, como comumente ocorre no envelhecimento, na doença hepática ou em outra comorbidade associada ao desgaste muscular.⁽¹⁾

Com a progressão da DRC, a proporção relativa de creatinina secretada pelos rins pode sofrer aumento de até 30%. Nesse caso, a concentração sérica de creatinina deixa de apresentar uma boa associação com a TFG, levando à superestimativa da verdadeira função renal. Além disso, certos medicamentos interferem na secreção tubular da creatinina (Quadro 1) e, desta forma, limitam a utilidade da concentração sérica de creatinina para fins de associação com a função renal nessas circunstâncias.^(1,3)

DETERMINAÇÃO LABORATORIAL DA CREATININA SÉRICA

A creatinina pode ser medida por métodos químicos e enzimáticos, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC, do inglês, *high performance liquid chromatography*) e espectrometria de massa com diluição de isótopos (ID-MS, do inglês *Isothope Dillution Mass Spectrometry*), sendo este último o método de referência. O método mais comum é o baseado na reação de Jaffé, onde o picrato alcalino reage com a creatinina em meio alcalino, formando um complexo amarelado de picrato de creatinina. Este método pode ser afetado pela concentração de ácido pícrico, pH, comprimento de onda, temperatura, e cromógenos não creatinínicos como bilirrubina ou acetoácidos. Alguns medicamentos também podem interferir positivamente (lidocaína, cimetidina, cefalosporinas e metildopa) ou negativamente (dipirona) na reação, conforme a plataforma analítica utilizada.⁽⁵⁻⁷⁾

Quadro 1 - Situações em que a creatinina sérica não prediz com acurácia a TFG.⁽¹⁾

Situações que superestimam a TFG
Síndrome nefrótica (secreção tubular aumentada)
IRA com elevação da creatinina
Supercrescimento bacteriano intestinal (excreção extrarrenal de creatinina)
Condições de baixa massa muscular
Doença hepática crônica
Pacientes idosos
Obesidade
Doença sistêmica associada à condição catabólica
Desnutrição
Situações que subestimam a TFG
IRA em fase de recuperação (declínio da creatinina)
Fármacos que inibem a secreção tubular
Trimetoprima
Cimetidina
Dronedarona
Fatores que interferem no ensaio de creatinina
Acetoacetato
Cefoxitina
Flucitossina
Ingestão de grande quantidade de carne cozida (aumento da creatinina exógena)

IRA = insuficiência renal aguda; TFG = taxa de filtração glomerular

Em 2006, um Grupo de Trabalho do NKDEP (do inglês, *National Kidney Disease Education Program*) relatou necessidades de padronização nas medições de creatinina sérica e colaborou com a Federação Internacional de Química Clínica e Medicina Laboratorial (IFCC, do inglês, *The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) para a realização de análises mais precisas com menor variação interlaboratorial.⁽⁸⁾

A metodologia enzimática, embora de maior custo, confere uma maior especificidade à determinação do analito, pois elimina a interferência de proteínas plasmáticas e outros cromógenos comumente observados com os métodos diretos que utilizam a reação de Jaffé. Desta forma, não é necessário fazer cálculos para minimizar outros interferentes. A determinação de creatinina enzimática utiliza as enzimas creatinina amidohidrolase, creatina amidinohidrolase e sarcosina oxidase, em conjunto com a reação de Trinder. Os reagentes são rastreáveis ao material de referência SRM 914 do NIST (*National Institute of Standards and Technology*), tornando-o equivalente ao método ID-MS, segundo recomendação do NKDEP.⁽⁹⁾

TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Uma avaliação mais precisa da função renal pode ser obtida pela TFG, que é a taxa de fluxo, em mililitros por minuto (depuração) do plasma de substâncias que são filtradas livremente pelas membranas de glomérulos sem sofrer reabsorção ou secreção tubular renal.^(3,10)

O método padrão-ouro para avaliar a TFG é a depuração renal da inulina, um polímero da frutose com uma unidade de glicose terminal de origem vegetal. No entanto, como uma substância exógena, a inulina não é adequada para a prática diária, necessitando de injeção endovenosa e de difícil metodologia laboratorial. Apesar de parte da creatinina ser secretada, a depuração (*clearance*) da creatinina, na urina de 24 horas, é um marcador conveniente e barato para estimar a TFG, pois é medida no soro e na urina, porém, é afetada pela idade, sexo, exercício físico, massa muscular e dieta.⁽¹⁰⁾ Além disto, é necessário garantir que a coleta de urina seja realizada somente em 24 horas, uma vez que as coletas mais ou menos prolongadas resultam, respectivamente, em super ou subestimação da TFG. Entretanto, considerando a dificuldade, a demora e imprecisão da coleta de urina de 24 horas por questões práticas, por exemplo, as pessoas que passam longos períodos fora de casa precisam levar consigo o frasco de coleta, a depuração da creatinina frequentemente não é solicitada na rotina clínica.⁽¹⁾

Estudos mais recentes têm proposto a cistatina C como um marcador endógeno da TFG superior à creatinina. Ela é uma proteína sintetizada a uma taxa constante em todas as células nucleadas, filtrada livremente nos glomérulos e reabsorvida e catabolizada nos túbulos proximais. A sua concentração sérica é, portanto, dependente da filtração glomerular, o que faz dessa substância um bom marcador da TFG, sem necessidade da medida urinária. No entanto, limitações relacionadas ao custo, à disponibilidade de métodos de medida, aos riscos e ao tempo despendido nesses processos, fazem com que a cistatina C não seja ainda amplamente utilizada na prática clínica.^(10,11)

Por essas razões, mesmo com as limitações na prática clínica, a concentração de creatinina sérica é utilizada comumente para estimar a TFG.

Tendo em vista as limitações mencionadas anteriormente para a medida da TFG, algumas equações foram derivadas para fornecer uma estimativa da TFG (eTFG) como marcador indireto da função renal.

Equação da Taxa de Filtração Glomerular⁽¹⁰⁾

$$\text{Depuração de creatinina (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = [\text{CrU/CrS}] \times [\text{volume de urina em 24 horas (mL)/1440}] \times [1,73/\text{ASC}]$$

onde, Cr: creatinina (mg/dL); U: urina; S: soro; ASC: área de superfície corporal = $[\text{peso}/(\text{altura(m)}^2)]$.

Para essa estimativa, toma-se como base em diversos fatores clínicos e demográficos, incluindo idade, sexo, peso corpóreo e etnia (Tabela 1).^(1,3,10)

Tabela 1 - Estimativa da Taxa de Filtração Glomerular por equações

MÉTODO PARA ESTIMAR A TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR	EQUAÇÃO
Adultos	
Cockcroft-Gault ¹⁰ (mL/min/1,73 m ²)	eTFG= [(140-idade) x peso corporal(kg) x 0,85 (se mulher)] / CrS x 72
MDRD ¹² com 4 variáveis (mL/min/1,73 m ²) para os laboratórios que usam métodos com calibradores NÃO rastreáveis ao ID-MS	eTFG=186x(CrS) ^{-1,154} x (idade) ^{-0,203} x 0,742 (se mulher) x 1,212 (se negro)
MDRD ¹² com 4 variáveis (mL/min/1,73 m ²) para os laboratórios que usam métodos com calibradores rastreáveis ao ID-MS	eTFG =175 x (CrS) ^{-1,154} x (idade) ^{-0,203} x 0,742 (se mulher) x 1,212 (se negro)
CKD-EPI ¹² (mL/min/1,73 m ²) somente para os laboratórios que usam métodos com calibradores rastreáveis ao ID-MS	
Mulheres negras com creatinina ≤ 0,7	eTFG = 166 x (CrS/0,7) ^{-0,329} x (0,993) ^{idade}
Mulheres negras com creatinina > 0,7	eTFG = 166 x (CrS/0,7) ^{-1,209} x (0,993) ^{idade}
Homens negros com creatinina ≤ 0,9	eTFG = 163 x (CrS/0,9) ^{-0,411} x (0,993) ^{idade}
Homens negros com creatinina > 0,9	eTFG = 163 x (CrS/0,9) ^{-1,209} x (0,993) ^{idade}
Demais mulheres com creatinina ≤ 0,7	eTFG = 144 x (CrS/0,7) ^{-0,329} x (0,993) ^{idade}
Demais mulheres com creatinina > 0,7	eTFG = 144 x (CrS/0,7) ^{-1,209} x (0,993) ^{idade}
Demais homens com creatinina ≤ 0,9	eTFG = 141 x (CrS/0,9) ^{-0,411} x (0,993) ^{idade}
Demais homens com creatinina > 0,9	eTFG = 141 x (CrS/0,9) ^{-1,209} x (0,993) ^{idade}
Crianças e adolescentes (menores de 18 anos)	
Schwartz ¹³ (mL/min/1,73 m ²) para os laboratórios que usam métodos com calibradores rastreáveis ao ID-MS	eTFG = (0,41 x altura (cm)) / CrS
Counaham& Barratt ¹⁴ (mL/min/1,73 m ²) para os laboratórios que usam métodos com calibradores NÃO rastreáveis ao ID-MS	eTFG = (0,43 x altura (cm)) / CrS

Cr: creatinina (mg/dL); U: urina; S: soro; Idade: em anos; MDRD: do estudo *Modification of Diet in Renal Disease*; CKD-EPI: do estudo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*.

Todos os pacientes que se encontram no grupo de risco para DRC devem medir a creatinina sérica e ter a sua TFG estimada.⁽²⁾

Tem sido de grande utilidade relatar de forma rotineira a eTFG nos laudos laboratoriais, assim como a indicação da equação utilizada, acompanhada da concentração sérica de creatinina com duas casas decimais. Essa forma de reportar traz como vantagem o potencial de detectar a doença renal ainda inicial, durante os estágios clinicamente silenciosos, quando ainda há oportunidades de intervenção para retardar a progressão da doença.^(1,4)

Entretanto, as equações para eTFG têm limitações. Primeiro, a medida da TFG, via depuração de creatinina de 24 horas ou estimativa com fórmula, baseia-se em uma condição fisiológica estável, com concentração sérica de creatinina estável. No entanto, alguns fatores podem influenciar a função renal em pacientes hospitalizados, tais como a instabilidade hemodinâmica e hipoperfusão renal, alterações no volume intravascular e toxicidade renal pelo tratamento medicamentoso. Assim, quando a concentração sérica de creatinina está se modificando, a eTFG perde a utilidade como ferramenta para determinação acurada da função renal real. Quando a concentração sérica de creatinina estiver em elevação aguda, a eTFG superestima a TFG real. Ao contrário, quando a creatinina estiver em queda, a função renal é subestimada.⁽¹⁾

Para estimar a TFG, o Ministério da Saúde recomenda o uso da fórmula MDRD simplificada (com 4 variáveis) ou da CKD-EPI.⁽²⁾ No entanto, o KDIGO (do inglês *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) recomenda o uso da equação CKD-EPI.⁽⁴⁾

A equação de Cockcroft-Gault, cujo nome faz referência aos dois pesquisadores que a desenvolveram, foi a primeira fórmula amplamente utilizada para cálculo da eTFG e foi deduzida a partir de resultados de 249 homens brancos hospitalizados e com função renal normal. Além de não representar a população geral, a equação não considera a superfície corporal, apenas a massa corporal, sendo inadequada para pacientes obesos, além de poder subestimar a TFG real em idosos.^(1,2) Ainda, a equação foi desenvolvida utilizando um ensaio de Jaffé desatualizado para a medida de creatinina e deve ser reavaliada quando calculada com métodos de creatinina com calibração rastreável.⁽³⁾

As equações MDRD, do estudo *Modification of Diet in Renal Disease*, foram derivadas a partir de estudos epidemiológicos de coorte que incluiu, predominantemente, indivíduos brancos (88%) não diabéticos com DRC, dificultando a generalização dessas equações para pacientes diabéticos, indivíduos de diferentes etnias e transplantados. A equação MDRD completa é pouco utilizada, pois envolve a análise de três parâmetros laboratoriais, envolvendo maior custo.^(1,3) A correção para a etnia negra refere-se à população negra

americana, enquanto outras nacionalidades vêm também validando a fórmula. Porém, a fórmula do MDRD abreviada com “quatro variáveis” tem sido recomendada, devido a seu desempenho ser igualmente satisfatório quanto a equação inicial³. Essa fórmula não deve ser utilizada para eTFG maiores que 60 mL/min/1,73m².

A equação CKD-EPI, do estudo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, é uma variação da fórmula do MDRD, obtida a partir de conjuntos de dados de 10 estudos, em um total de 8.254 participantes, incluindo indivíduos com e sem DRC. Apesar de usar as mesmas quatro variáveis, comparativamente, apresenta melhor desempenho e previsão de risco. Porém, pode superestimar a TFG em pacientes que estão extremamente abaixo do peso e subestimar em pacientes com obesidade mórbida ou com diabetes.⁽³⁾

Por fim, uma única equação é improvável que funcione igualmente bem, com a mesma acurácia, em casos de pacientes com reduções normais ou leves da TFG, em todas as populações.^(1,3) No entanto, como uma medida de creatinina sérica isolada tem um risco considerável para classificar erroneamente a função renal, a eTFG deve ser rotineiramente calculada por laboratórios, pelas equações para adultos e para crianças, e reportada juntamente com o resultado da concentração de creatinina sérica.⁽¹⁵⁾

Contudo, o método utilizado para a determinação da creatinina deve ser equivalente ao utilizado no estudo que desenvolveu a equação. Esse tipo de cuidado é essencial com vistas à precisão e à comparabilidade dos resultados. Assim, recomenda-se a calibração dos métodos de creatinina, tanto enzimáticos quanto de Jaffé, segundo o método de referência, ou seja, deve constar nas informações do fabricante do conjunto diagnóstico (*kit*) que o calibrador é rastreável ao método ID-MS. Caso essa informação não conste no reagente, deve-se procurá-la com o fabricante. Métodos com calibradores não rastreáveis ao método de referência ID-MS geram resultados aproximadamente 10% acima do valor real.^(4,13)

Como os cálculos da eTFG incluem inúmeras variáveis, eles se tornam complexos para a rotina do laboratório e requerem um relativo conhecimento de matemática ou um programa de computação capaz de realizá-lo, ou ainda acesso às páginas eletrônicas ou aplicativos que disponibilizam as fórmulas gratuitamente.

Além disto, para resultados da eTFG abaixo de 60 mL/min/1,73 m², deve-se reportar o número arredondado para um número inteiro (ex. “32 mL/min/1,73 m²”). Resultados de eTFG acima desse valor devem ser reportados apenas como ≥ 60 mL/min/1,73 m², e não o número exato. Há três razões para essas recomendações:

- Diferenças interlaboratoriais na calibração dos ensaios de creatinina e a imprecisão das medidas têm maior impacto na faixa próxima do normal e, portanto, levam a resultados ≥ 60 mL/min/1,73 m² inacurados.

- Todas as equações são menos acuradas para pessoas com função renal normal ou função pouco alterada.
- Valores de eTFG abaixo de 60 mL/min/1,73 m² têm mais implicações clínicas para a classificação da função renal que valores acima desse nível.⁽¹⁵⁾
- Como o valor de referência pode ser utilizado >60 mL/min/1,73 m² como desejável para indivíduos > de quatro meses de idade.^(4,16)

RECOMENDAÇÕES DA SBAC

- ▶ Utilizar duas (casas) decimais para expressar o resultado de creatinina;
- ▶ Utilizar metodologia de creatinina rastreável ao método ID-MS;
- ▶ Escolher uma fórmula para o cálculo da estimativa da filtração glomerular (eTFG) para adultos e outra para crianças, de acordo com a metodologia da creatinina e de acordo com a preferência da equipe médica, caso seja laboratório de atendimento hospitalar;
- ▶ Reportar a e TFG nos laudos sempre que a creatinina for solicitada;
- ▶ Como normalmente os laboratórios não têm o registro da etnia dos pacientes, liberar a estimativa tanto para pessoas de etnia negra quanto para pessoas não negras;
- ▶ Reportar estimativas da TFG maiores ou iguais a 60 mL/min/1,73 m² apenas como ≥ 60 mL/min/1,73 m² e não o número exato. Abaixo de 60 mL/min/1,73 m², deve-se reportar o número arredondado para um número inteiro.

REFERÊNCIAS

1. Durvasula RV, Himmelfarb J. Chronic renal failure and dialysis. *ACP Medicine*. 2011, 1-17.
2. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. p.: 37 p.: il. ISBN 1. Doença Renal Crônica. <http://www.saude.gov.br/bvs>.
3. Brito TNS, Oliveira ARA, Silva AKC. Taxa de filtração glomerular estimada em adultos: características e limitações das equações utilizadas. *Rev Bras An Clin*. 2016, 48(1):7-12.
4. KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes. CKD Work Group 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter. Suppl*. 2013; 3:1–150.
5. Bagnoud MA, Reymond JP. Interference of Metamizol (Dipyrone) on the Determination of Creatinine with the Kodak Dry Chemistry Slide Comparison with the Enzymatic Method from Boehringer. *Clin Chem Lab Med*. 1993; 31(11):753-758. doi: 10.1515/cclm.1993.31.11.753
6. Letellier G, Desjarlais F. Analytical interference of drugs in clinical chemistry: II--The interference of three cephalosporins with the determination of serum creatinine concentration by the Jaffe reaction. *Clin Biochem*. 1985; 18(6):352-6. doi: 10.1016/s0009-9120(85)80074-6.
7. Kumar D, Singh S, Kaur S, Kumari M, Bhattacharyya R, Banerjee D. Rifampicin and isoniazid behave as non-creatinine chromogens and interfere with Jaffe's reaction: A phenomenon with the potential to give a false-positive result in creatinine estimation. *Indian J Tuberc*. 2020;67(2):253-256. doi: 10.1016/j.ijtb.2019.08.012.
8. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, Hostetter T, Levey AS, Panteghini M, Welch M, Eckfeldt JH; National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. 2006; 52(1):5-18. doi: 10.1373/clinchem.2005.0525144.
9. Kúme T, Sağlam B, Ergon MC, Sişman AR. Evaluation and comparison of Abbott Jaffe and enzymatic creatinine methods: Could the old method meet the new requirements? *J Clin Lab Anal*. 2018; 32:e22168. doi: 10.1002/jcla.22168
10. Akpınar K, Aslan D, Fenkçi SM. Avaliação da taxa de filtração glomerular estimada com base na creatinina C em nefropatia diabética. *Braz J Nephrol*. 12 Feb 2021.
11. Barbosa FC, Ferreira TCA, Salgado-Filho N. Avaliação do Desempenho das Equações de Cockcroft-Gault e do Estudo "Modification of Diet in Renal Disease" em Transplantados Renais. *J Bras Nefrol* 2008;30(3):205-12.
12. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Lente FV. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate with Standardized Serum Creatinine Values. *Clin Chem*. 2007; 53(4):766–772.
13. NIDDK. Home \ Health Information \ For Health Professionals \ Clinical Tools & Patient Management \ Kidney Disease for Health Professionals \ Laboratory Evaluation of Kidney Disease \ Glomerular Filtration Rate (GFR) \ Calculators. Disponível em <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/kidney-disease/laboratory-evaluation/glomerular-filtration-rate> Acesso em 30/06/2021.
14. Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, Christensson A. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem*. 2005; 51(8):1420-31.
15. NIDDK. Home \ Health Information \ For Health Professionals \ Clinical Tools & Patient Management \ Kidney Disease for Health Professionals \ Laboratory Evaluation of Kidney Disease \ Glomerular Filtration Rate (GFR) \ Estimating GFR. Disponível em <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/kidney-disease/laboratory-evaluation/glomerular-filtration-rate/estimating>. Acesso em 12/07/2021.
16. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22(11):1839-48. doi: 10.1007/s00467-006-0358-1.