



ENSAIO

A importância do médico de atenção primária no rastreamento e diagnóstico precoce da doença renal crônica

The importance of the primary care physician in screening and early diagnosis of chronic kidney disease

Camila Maciel de Oliveira^{1,2,3}, Eli Basílio Alves dos Santos⁴, Lucille Ribeiro Ferreira⁵, Beatriz Elizabeth Bagatin Veleza Bermudez¹, Edison Almeida Tizzot¹, Carlos Alberto Mourão Júnior⁶

¹Departamento de Medicina Integrada da Universidade Federal do Paraná (UFPR)

²Prof. do Departamento de Clínica Médica, UNIPAC (Juiz de Fora)

³Pós-doutoranda pela Boston University/ Department of Preventive Medicine

⁴Faculdade de Medicina de Itajubá

⁵Mestre em Saúde Pública pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

⁶Prof. do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

INFORMAÇÕES GERAIS

Recebido em: fevereiro de 2018

Aceito em: maio de 2019

Palavras-Chave:

Insuficiência renal crônica
Programas de rastreamento
Creatinina
Proteinúria

Keywords:

Chronic renal insufficiency
Mass screening
Creatinine
Proteinuria

RESUMO

A Doença Renal Crônica - definida como deterioração da função renal de forma persistente, gradual e progressiva (perda da capacidade de excretar água, concentrar urina e conservar eletrólitos) - é detectada comumente por medidas laboratoriais no sangue (creatinina) e urina (albumina). Esta é uma doença com múltiplas complicações, alta mortalidade, qualidade de vida comprometida e representa alto custo para o sistema de saúde um modo geral, tanto público quanto privado. Assim, sugere-se ter como foco a identificação dos vários estágios da doença e de seus fatores de risco, intervindo principalmente nos estágios precoces, em especial em pacientes de alto risco.

ABSTRACT

Chronic Kidney Disease - defined as persistent, gradual, and progressive deterioration of kidney function (loss of the ability to excrete wastes, concentrate urine, and conserve electrolytes) - is detected through laboratory measurements in blood (creatinine) and urine (albumin). It is a disease with multiple complications, high mortality, poor quality of life and represents a high cost for the health system in general, both public and private. Therefore, efforts must be focused on identification of the various stages of the disease and its risk factors, intervening mainly in the earlier stages, especially in high-risk patients.

CC BY-NC-SA 4.0 2019 RCS

* Correspondência:

Rua XV de Novembro, 1299 - Centro
Curitiba - PR - CEP 80060-000
Universidade Federal do Paraná - Curitiba/PR
e-mail: camilamacieloliveira@gmail.com

doi: 10.21876/rcshci.v9i2.728

Introdução

A doença renal crônica (DRC) tem sido considerada, nacional e mundialmente, um importante problema de saúde pública por sua prevalência crescente^{1,2} e sua potencial consequência em reduzir o tempo e a qualidade de vida dos pacientes acometidos. Este número continuará aumentando se não forem adotadas estratégias para ações de saúde pública visando à prevenção e retardo da progressão da DRC. Uma estratégia para a identificação precoce da DRC seria através de programas de rastreamento, que, até o presente momento, apresentam pontos controversos.

Muitas organizações internacionais têm recomendado o rastreamento de rotina para DRC, mas os critérios utilizados hoje variam amplamente³⁻⁸. Estes critérios devem ser escolhidos baseando-se no equilíbrio entre riscos e benefícios da detecção da doença, levando-se ainda em consideração o custo para um exame que será utilizado para rastreamento¹. O objetivo desta abordagem seria a redução do risco de progressão de doença renal e a redução de suas complicações, mas até o presente momento há poucos dados para avaliar os programas de prevenção para pacientes em estágios precoces da DRC. Estes testes de rastreamento, de um modo geral, variam desde a aplicação de questionário, exame físico e laboratoriais (como o preconizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) denominado PREVINA-SE⁹ a exames de imagens, visando encontrar a maioria de indivíduos que apresentem a doença e estejam ainda assintomáticos, despendendo o mínimo de recursos financeiros. Na DRC, o rastreamento é realizado com base em exames laboratoriais incluindo a estimativa da filtração glomerular (FG) utilizando a creatinina sérica e/ou determinação de proteinúria¹. É possível levantar a questão se vale realmente a pena rastrear uma população para DRC. Quando se pensa em rastrear determinada doença é preciso avaliar se a mesma apresenta prevalência significativa na população, o que é verdade para a DRC. Outro fator importante a ser considerado é se os esforços despendidos no rastreamento são válidos e mais baratos quando comparados à evolução da doença. No caso da DRC, isto também procede. Considera-se, também, se a doença rastreada poderia evoluir para cura ou que houvesse o retardo de sua evolução com a detecção precoce, como observamos na DRC. Um bom teste de rastreamento precisa otimizar a chance de detecção da doença enquanto minimiza os resultados falso-negativos, observando a sensibilidade (taxa de verdadeiro-positivo), a especificidade (1-taxa de falso-positivo) e o valor preditivo positivo (proporção de pessoas com teste positivo que tem a doença) do teste¹.

Alguns subgrupos específicos, como portadores de hipertensão arterial (HAS) e diabete melito (DM), apresentam grande vantagem no que se refere à custo-efetividade para rastreamento da DRC. Todavia, alguns estudos sugerem que o rastreamento anual de pessoas com 60 anos mesmo sem HAS ou DM apresen-

tam custo-efetividade moderada assim como o rastreamento a cada 10 anos para pessoas com 50 anos¹, ou seja, atenção deve ser dada especialmente aos pacientes com 60 anos ou mais.

A recomendação para rastreamento da DRC da Conferência de 2006 da KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)⁵ definiu como grupos-alvo os portadores de HAS, DM e doença cardiovascular (DCV). Outros grupos incluídos foram os portadores de dislipidemias (DLP), obesidade, síndrome metabólica, tabagistas, história familiar para DRC, infecções crônicas, câncer, uso de drogas nefrotóxicas e maiores de 60 anos. Em 2007, a *UK Conference on Early Chronic Kidney Disease*, evidenciou a vantagem custo-efetiva do rastreamento na população geral utilizando a estimativa da FG na atenção primária⁶. O rastreamento para DRC está sendo realizado por dois grandes estudos – NHANES e KEEP¹⁰⁻¹⁴ – onde tem sido observado elevado número de portadores de DRC. Nestes estudos, predominantemente, o diagnóstico da doença era desconhecido na ocasião do rastreamento, o que tem justificado a necessidade da difusão de ações de saúde pública¹⁵.

Porém, a necessidade de mais estudos para que se estabeleça uma uniformização sobre as melhores estratégias de rastreamento é indiscutível, considerando o intervalo ideal entre rastreamentos, benefícios, riscos e custos deste tipo de abordagem.

Desenvolvimento

Definição e Classificação

A DRC é definida com a presença de lesão renal ou FG inferior a 60 mL/min/1,73m² por três meses ou mais, independente da causa^{10,16}. A proteinúria (incluindo a microalbuminúria) é o marcador mais precoce de lesão renal em pacientes com DM, HAS e doença glomerular, sendo este o marcador mais comum em adultos [10]. Já a FG é difícil de ser mensurada, mas pode ser estimada facilmente com a dosagem de creatinina sérica, idade, sexo, etnia e peso.

A DRC é classificada por sua gravidade, indicada pelo nível de FG: > 90 mL/min/1,73m², em grupos de risco para DRC, na ausência de lesão renal (estágio 0); > 90, em grupos de risco para DRC, na presença de lesão renal com função renal normal (estágio 1); entre 60 e 89 (estágio 2); entre 30 e 59 (estágio 3); entre 15 e 29 (estágio 4); <15 (estágio 5)^{10,17}. Porém, esta doença apresenta ampla variedade de apresentação entre indivíduos, relacionada em parte pela causa e característica patológica da doença, pelo tempo de progressão e presença de co-morbidades^{15,18}. Apesar da heterogeneidade de expressão da doença, dois simples testes – proteinúria e FG – podem ser implementados tanto em atividades de saúde pública quanto na prática clínica¹⁵. Estas são medidas objetivas, mas não permitem a detecção da causa da doença.

Proteinúria, albuminúria e FG

O aumento da excreção urinária de qualquer proteína, podendo ser albumina, outras proteínas séricas ou proteínas sintetizadas no próprio túbulo ou no trato urinário baixo, define proteinúria. O aumento persistente da excreção de determinado tipo de proteína sugere uma doença renal específica (albumina é um marcador sensível e específico para DM, HAS e doença glomerular; proteína não-albumina na ausência de albumina, sugere doença túbulo-intersticial)¹⁵.

A albuminúria expressa a lesão glomerular, ou seja, o aumento da permeabilidade glomerular às macromoléculas¹⁸. Na presença de proteinúria, não se justifica a dosagem de microalbuminúria. Dados recentes mostram que microalbuminúria está associada com risco relativo para progressão para macroalbuminúria, tanto em indivíduos diabéticos quanto em não-diabéticos, sugerindo que a microalbuminúria reflita a doença renal¹⁸. Todavia, nem todos os indivíduos com DRC apresentam microalbuminúria.

Quanto aos métodos mais utilizados, pode-se citar a proteinúria total (que inclui a albumina) ou a albuminúria isolada. A albuminúria pode ser avaliada pelas fitas de imersão ou dosagem direta. Porém, existe a necessidade de padronização dos métodos de dosagens porque estes variam muito entre laboratórios o que prejudica a comparação de dados entre diversos estudos. Vários métodos de coleta podem ser utilizados, sendo empregados pontos-de-corte específicos para cada um, apresentando diferenças inclusive entre os sexos^{19,20}. Atualmente, tem sido recomendada a relação albumina/creatinina ou proteína total/creatinina em amostra única isolada^{10,18}, sendo sugerida para microalbuminúria positiva a faixa de 17 a 250 mg/g para homens e 25 a 355 mg/g para mulheres, quando anteriormente era utilizado 30 a 300mg/g para ambos os sexos²¹.

A excreção urinária de proteína ou albumina pode se apresentar transitoriamente elevada por infecção do trato urinário, estresse hemodinâmico (exercício, febre e insuficiência cardíaca congestiva) ou alterações metabólicas (cetose e hiperglicemia)²².

A ADA (*American Diabetes Federation*) sugere que, em pacientes diabéticos, na presença de um resultado positivo em amostra isolada para a relação albuminúria/creatinina, após serem afastadas causas que invalidariam os resultados, como as citadas acima, sejam repetidos os testes com intervalos superiores a 3 meses. Se dois em três testes a albuminúria apresentar-se persistente, faz-se o diagnóstico de DRC e institui-se o tratamento¹⁵⁻¹⁸. O mesmo critério é utilizado para a população geral (não diabéticos).

A FG é a melhor medida de função renal^{15,18,23} em pacientes saudáveis ou com doença, porém não pode ser medida diretamente. Algumas limitações quanto à utilização de creatinina sérica como marcador de FG²² fizeram necessárias inclusões de variáveis como sexo, idade, etnia e peso corpóreo nas fórmulas para sua estimativa. A creatinina é influenciada pela massa muscular, ingestão proteica, secreção tubular proximal, eliminação pelo trato gastrointestinal, além da variação dos métodos de dosagem^{15,22}. Uma equação utilizada habitualmente e que apresenta acurácia razoável^{18,24-27} é a MDRD (*Modification*

of Diet in Renal Disease Study equation) simplificada²³. Para FG menor que 60 mL/min/1,73m², esta estimativa foi testada e é consistente com variados grupos definidos por sexo, idade, etnia, índice de massa corpórea (IMC), presença ou ausência de DM ou história de transplante renal [24]. Alguns estudos mostram resultados conflitantes^{28,29}, porém existe a argumentação da falta de padronização do método de medida de creatinina, entre outros^{15,30}.

Atualmente tem sido postulado que na presença de albuminúria ou proteinúria, independente da FG (menor ou maior que 60 mL/min/1,73m²), ou mesmo na ausência de albuminúria ou proteinúria com FG menor que 60 mL/min/1,73m², o paciente seja submetido à intervenção clínica¹⁵. Sugere-se que, para detectar um possível portador de DRC, deve-se estimar a FG e, sendo esta inferior a 60 mL/min/1,73m², o próprio laboratório clínico deveria informar no laudo de resultado de exame juntamente com a dosagem de creatinina sérica²³. Outra abordagem sugerida seria a utilização de fitas de imersão para pesquisa de microalbuminúria em pacientes considerados grupos de risco (diabéticos, hipertensos, portadores de DCV, idosos, familiares de portadores de DRC e doenças genéticas). Se o teste for negativo, realiza-se a dosagem de microalbuminúria (se resultado agora negativo, reavaliar anualmente); se positivo, realizar a quantificação da perda protéica e prosseguir a investigação diagnóstica para DRC.

A cistatina-C - inibidor de protease produzida por todas as células e extensivamente catabolizada pelos túbulos renais com pouca excreção urinária - não sofre a influência da massa muscular ou dieta, mas seus níveis estão associados a altos níveis de proteína C reativa, IMC, hipertireoidismo e uso de esteróide^{31,32}. Apesar de ser sugerido que a cistatina-C seja melhor preditor de eventos que a creatinina sérica ou estimativa de FG pela creatinina em pacientes idosos ou cardiopatas³³⁻³⁸ há necessidade de mais estudos sobre o modo de utilização dos níveis de cistatina-C como marcador de filtração na prática clínica¹⁵ e sobre a possibilidade da combinação de creatinina e cistatina aumentar a acurácia e precisão da estimativa de FG.

Prevenção Primária, Secundária e Terciária

Apesar da taxa de progressão da DRC ser variável e nem todos os pacientes progredirem para o estágio final da doença, é consenso que a intervenção precoce pode retardar, prevenir ou reverter a progressão para seus estágios finais¹⁸.

As possíveis complicações nos estágios mais precoces frequentemente levam à morte mesmo antes da evolução para a falência renal em decorrência da própria redução de FG e do aumento do risco de DCV¹⁸. Recentemente, tem sido reconhecido que a DCV é fator de risco para redução da função renal³⁹, assim sendo uma melhor abordagem terapêutica para DCV poderia retardar o desenvolvimento ou progressão para doença renal.

A rápida progressão renal é definida quando ocorre a queda maior que 4 mL/min/1,73m² por ano, assim sendo um paciente no estágio 3 pode evoluir para o 5 em menos de dez anos. Alguns subgrupos como hipertensos não controlados, portadores de proteinúria ou

diabetes, assim como determinados grupos étnicos, podem progredir para falência renal mais rapidamente¹⁸. Os pacientes com proteinúria e diabéticos devem ser submetidos ao rígido controle pressórico e uso de inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona¹⁸.

Fatores de risco para o desenvolvimento, progressão e complicação da DRC relacionam-se diretamente com a estratégia de prevenção.

O desenvolvimento da doença relaciona-se ao aumento da susceptibilidade à lesão renal (idade avançada, história familiar de DRC, etnia, redução da massa renal, estado de hiperfiltração) ou ao dano renal diretamente (DM, HAS, obesidade, DLP, doença auto-imune, infecção, litíase, obstrução) sendo a intervenção relacionada a esta fase da doença, a prevenção primária - definida como a prevenção da DRC e deve-se incluir aqui o rastreamento de fatores de risco para DRC na população geral¹⁸.

A progressão, ou seja, a piora da lesão renal ou a aceleração da queda de FG observada por altos níveis de proteinúria relaciona-se à prevenção secundária - em pacientes dos estágios 1 a 4, devendo-se realizar a detecção precoce de DRC através de exames na população de alto risco para DRC, evolução e manejo de fatores de risco para progressão e complicação de DRC¹⁸.

O aumento do risco de complicações resultantes da redução da FG (fatores relacionados a HAS, anemia, desnutrição, desordens minerais e ósseas, neuropatia, procedimentos e drogas com toxicidade renal ou sistêmica), o aceleramento do início da DCV (fatores de risco tradicionais para DCV e não tradicionais para DRC) e o aumento da morbi-mortalidade na falência renal (fatores relacionados à diálise, co-morbidades) relaciona-se à prevenção terciária - em pacientes no estágio 5, abordando a melhora do desfecho da doença em pacientes em falência renal além de melhora da evolução e manejo de fatores de risco para complicações da DRC¹⁸.

Crítérios de encaminhamento e cuidados com o doente renal crônico

Devem ser encaminhados ao nefrologista pacientes com FG menor que 30 mL/min/1,73m², relação proteinúria/creatinina > 500 a 1.000 mg/g creatinina, aumento do risco de progressão para doença renal (queda maior que 4 mL/min/1,73m² por ano), queda da FG maior que 30% dentro de 4 meses, hipercalemia, hipertensão arterial resistente (PA > 130/80 mmHg com uso regular de três drogas, incluindo diuréticos) ou dificuldade de manejo de complicações decorrentes do uso de drogas¹⁸. Visto que, como a DRC é comum, as complicações nos seus estágios precoces serão tratadas por clínicos, endocrinologistas, cardiologistas. Haveria, entretanto, um número muito maior de pacientes acompanhados por nefrologistas se levássemos em consideração a estimativa do número de doentes renais crônicos - por exemplo, nos Estados Unidos - 0,2% em diálise e 13% portadores de DRC¹⁸.

Baixos níveis de FG e presença de albuminúria são raros em indivíduos jovens, com menos de 40 anos¹⁸. Porém, sabe-se, por estudos clínicos^{40,41} que, entre idosos (70 anos em média), a mortalidade é 25 vezes mais comum que a progressão para falência renal e, ainda, em pacientes no estágio 4, a morte é três vezes mais comum

que o início da terapia dialítica. Assim, ao abordarmos o paciente com DRC, o cuidado estende-se além das intervenções para retardar o declínio da FG e tratar suas complicações, mas também inclui o manejo da DCV e seus fatores de risco. A população idosa é o segmento da população que evolui mais rapidamente, hoje, para o tratamento dialítico¹⁸. Muitos estudos mostram associação entre queda de FG e alto índice de DCV, mortalidade e elevado custo^{40,41}. Todavia, outros estudos sugerem que o aumento do risco de mortalidade em idosos aparentemente não seja evidente até que a FG esteja abaixo de 45mL/min/1,73m²^{42,43}. A FG cai com a idade, atingindo 35% da população aos 70 anos de idade e está relacionada com a redução do fluxo sanguíneo renal, concentração máxima renal danificada, achados patológicos de glomerulosclerose, esclerose vascular, atrofia tubular, redução da espessura cortical e do tamanho total do rim^{44,45}. A magnitude e a causa da redução da FG relacionadas à idade é uma importante área de pesquisa a ser explorada.

Tem sido sugerida a inclusão do prognóstico no sistema de classificação da DRC, sendo os fatores prognósticos considerados mais importantes (tanto para DRC e quanto para DCV) a idade, o sexo, a etnia, a história de DM, os níveis pressóricos e a magnitude da albuminúria¹⁸. Porém, mais estudos devem ser realizados para o desenvolvimento de instrumentos preditivos que possam ser usados na prática clínica e que sejam adequados para uso por todos os profissionais de saúde.

Nos Estados Unidos, existem vários programas de monitorização da saúde de um modo geral ou diretamente relacionados à DRC⁴⁶. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Nefrologia sugere a aplicação do questionário denominado PREVINA-SE - que inclui história clínica, exames físico e laboratoriais - para que se obtenha estatística nacional relacionada a DRC^{9,47}. Porém, uma maneira prática de detectar precocemente esta doença seria por meio da colaboração dos laboratórios clínicos, os quais poderiam fornecer, juntamente com o resultado da creatinina sérica, a estimativa da FG por fórmulas, por exemplo, a MDRD modificada^{23,48}.

Situação Especial: atualizações em diabetes

A DRC é uma complicação comum entre pacientes portadores de diabetes mellitus (DM). A DRC afeta 30 a 40 % destes pacientes. Para a detecção da DRC, a ADA recomenda⁴⁹, pelo menos uma vez ao ano, a mensuração da albumina urinária através da relação albumina/creatinina urinária ou através da taxa de filtração glomerular para pacientes com diagnóstico de DM tipo 1 com duração de 5 anos, em todos os pacientes com DM tipo 2 e em todos os pacientes hipertensos.

Como é discutido já há muitos anos, o paciente com diagnóstico de DM tipo 2 certamente sofre as consequências da hiperglicemia há pelo menos 10 anos. Isto porque a disglucemia, nesta situação em especial, ocorre silenciosamente na ausência do diagnóstico instituído.

Aumento na concentração urinária de albumina é indicativo de danos na membrana basal glomerular e capilares endoteliais⁵⁰ e isto, quando presente, sugere a presença da DRC, independente do estágio da DRC, ou seja, dos valores da taxa de filtração glomerular. Apesar de albuminúria severa ser considerada pela *Kidney Di-*

sease *Improving Global Outcomes* (KDIGO)⁵¹ quando ≥ 300 mg/g, aumentos entre 10 e 30 mg/g tem sido associados à progressão da doença renal e ao aumento da mortalidade.

Conclusão

Tem sido sugerido que os laboratórios clínicos relatem o valor de FG quando esta for menor que 60 mL/min/1,73m². Esta estimativa alertaria o clínico quan-

do a FG estivesse em deterioração (principalmente nos estágios 4 e 5), permitindo a abordagem precoce do paciente renal crônico e retardando a progressão para os estágios finais da doença. Apesar da necessidade de programas de rastreamento, de educação e da maior complexidade de políticas de saúde para a abordagem da DRC no Brasil, este seria um bom começo para a detecção de pacientes que previamente desconheciam a silenciosa patologia renal.

Referências

1. Powe NR, LE Boulware. Population-based screening for CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3 Suppl 3): S64-70.
2. McClellan WM, NR Powe. Introduction to the Proceedings of a Centers for Disease Control and Prevention Expert Panel Workshop: developing a comprehensive public health strategy for preventing the development, progression, and complications of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53(3 Suppl 3):S1-3.
3. Codreanu I, Perico N, Sharma SK, Schieppati A, Remuzzi G. Prevention programmes of progressive renal disease in developing nations. *Nephrology (Carlton).* 2006; 11(4):321-8.
4. Li PK, Weening JJ, Dirks J, et al., A report with consensus statements of the International Society of Nephrology 2004 Consensus Workshop on Prevention of Progression of Renal Disease, Hong Kong, June 29, 2004. *Kidney Int Suppl.* 2005;(94):S2-7.
5. Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007;72(3):247-59.
6. Archibald G, Barlett W, Brown A, et al., UK Consensus Conference on Early Chronic Kidney Disease - 6 and 7 February 2007. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(9):2455-7.
7. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(2): p169-80.
8. Imai E, Yamagata K, Iseki K, et al., Kidney disease screening program in Japan: history, outcome, and perspectives. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(6):1360-6.
9. Kirsztajn GM, Bastos MG. Proposal of uniformization for data collection of the PREVENT campaign - opportunity to know the submerged iceberg called chronic kidney disease in Brazil. *Braz J Nephrol.* 2007;29(4):193-5.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(2 Suppl 1):S1-266.
11. Whaley-Connell A, Sowers JR, McCullough PA, et al. Diabetes mellitus and CKD awareness: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Kidney Dis.* 2009;53(4 Suppl 4):S11-21.
12. Castro AF, Coresh J. CKD surveillance using laboratory data from the population-based National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3 Suppl 3):S46-55.
13. Vassalotti JA, Li S, Chen SC, Collins AJ. Screening populations at increased risk of CKD: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the public health problem. *Am J Kidney Dis.* 2009. 53(3 Suppl 3): p. S107-14.
14. Kalaitzidis R, Li S, Wang C, Chen SC, McCullough PA, Bakris GL. Hypertension in early-stage kidney disease: an update from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis.* 2009;53(4 Suppl 4):S22-31.
15. Stevens LA, Levey AS. Current status and future perspectives for CKD testing. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3 Suppl 3):S17-26.
16. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-100.
17. Romão Jr JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *Braz J Nephrol.* 2004;3(Suppl 1):1-3
18. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3 Suppl 3):S4-16.
19. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(6):930-7.
20. Jacobs DR Jr, Murtaugh MA, Steffes M, Yu X, Roseman J, Goetz FC. Gender- and race-specific determination of albumin excretion rate using albumin-to-creatinine ratio in single, untimed urine specimens: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Epidemiol.* 2002;155(12):1114-9.
21. Jafar TH, Chaturvedi N, Hatcher J, Levey AS. Use of albumin creatinine ratio and urine albumin concentration as a screening test for albuminuria in an Indo-Asian population. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(8): 2194-200.
22. Pereira AB, Kirsztajn GM. The clinical pathology laboratory and screening of renal disease. *J Bras Nefrol.* 2007;29(1 Supl 1):13-7.
23. Bastos MG. Identification of chronic kidney disease in the community. *J Bras Nefrol.* 2008;30(4):232.
24. 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(10):2749-57.
25. 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(6):461-70.
26. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):247-54.
27. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. 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):766-72.
28. Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(10):2937-44.
29. Imai E, Horio M, Nitta K, et al. Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2007;11(1):41-50.
30. Stevens LA, Stoycheff N. Standardization of serum creatinine and estimated GFR in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis.* 2008;51(4 Suppl 2): S77-82.
31. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004;65(4):1416-21.
32. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int.* 2009;75(6):652-60.
33. Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15(6):610-6.

34. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005;352(20):2049-60.
35. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med.* 2005;142(7):497-505.
36. Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipak MG. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: The Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(4):1087-92.
37. McManus D, Shlipak M, Ix JH, Ali S, Whooley MA. Association of cystatin C with poor exercise capacity and heart rate recovery: data from the heart and soul study. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(3):365-72.
38. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation.* 2007;115(2):173-9.
39. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, et al., Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med.* 2007;167(11):1130-6.
40. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):659-63.
41. Smith DH, Gullion CM, Nichols G, Keith DS, Brown JB. Cost of medical care for chronic kidney disease and comorbidity among enrollees in a large HMO population. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(5):1300-6.
42. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, et al., Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2758-65.
43. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305.
44. Silva FG. The aging kidney: a review - part I. *Int Urol Nephrol.* 2005;37(1):185-205.
45. Silva FG. The aging kidney: a review - part II. *Int Urol Nephrol.* 2005;37(2):419-32.
46. Rutkowski M, Mann W, Derose S, et al. Implementing KDOQI CKD definition and staging guidelines in Southern California Kaiser Permanente. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3 Suppl 3):S86-99.
47. Kirsztajn GM, Bastos MG. Proposta de padronização de um programa de rastreamento da doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2007; 29:18-22.
48. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com doença renal crônica - DRC no Sistema Único de Saúde. Ministério da Saúde 2014.p 01-37
49. American Diabetes Association. Section 10. Microvascular complications and foot care. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(suppl 1): S105-18
50. Scirica BM. Use of biomarkers in predicting the onset, monitoring the progression, and risk stratification for patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Chem.* 2017; 63(1):186-95
51. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.