

AVALIAÇÃO DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR NUMA POPULAÇÃO HOSPITALAR

Comparação de Dois Métodos

PAULA ALCÂNTARA, FERNANDO GONÇALVES, CARLOS MOREIRA,
M^a ANTONIETA GONZALEZ

Serviço de Medicina I. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

Objectivos: Determinar a validade da fórmula de Cockcroft-Gault (FCG), comparando-a com a depuração da creatinina (DC), na avaliação da função renal em doentes internados numa enfermaria de Medicina Interna.

Doentes e métodos: 65 doentes com patologia múltipla. A função renal foi estimada pela FCG e calculada pela DC ajustada para a superfície corporal. A creatiníemia foi determinada no final da colheita de urina de 24 h e após 8 h de jejum. Pela subtração aritmética da DC menos a FCG obteve-se a variável diferença (DIF).

Resultados: Foram calculadas 92 determinações da DC que corresponderam a 33 mulheres e 59 homens, sendo a idade média de 60,8±17,9 (13-87). A DC correlacionou-se com a FCG ($r=0,68$; $p<0,001$) não sendo os seus valores médios significativamente diferentes (68,4±32,6 e 64,7±27,4, respectivamente). Utilizando o peso seco (PS) para estimar a FCG o coeficiente de correlação aumenta para 0,75 ($p<0,001$). A depuração da creatinina e a fórmula, quer utilizando o peso total quer o seco, variaram inversamente com a idade ($r=0,59$; $r=0,53$; $r=0,66$; $p<0,001$, respectivamente). Na análise por *clusters* verifica-se que para os extremos de função renal a fórmula de Cockcroft-Gault é superior (DIF= -10,4±13,3) ou inferior (DIF= 29,8±29,7) à depuração da creatinina, atingindo valores extremos. O principal factor que influenciou a diferença entre os dois métodos foi o peso ($r= -0,69$; $p<0,001$). A distribuição por diagnósticos permitiu definir dois grupos para os quais a DIF era significativamente diferente ($p<0,02$) sendo o factor determinante destas diferenças o peso dos doentes.

Conclusão: A fórmula de Cockcroft- Gault, embora correlacionando-se com a depuração da creatinina, sobrestima ou subestima esta última para valores extremos da função renal. A idade e o peso dos doentes foram as principais determinantes das diferenças encontradas.

SUMMARY

Assessment of the Value of Cockcroft-Gault Formula in a Hospital Population. Comparison of Two Methods.

Objectives: This study was undertaken to assess the value of Cockcroft-Gault Formula (FCG) in the patients of an Internal Medicine ward.

Methods: FCG was compared with creatinine clearance (DC) adjusted for corporal area. Serum creatinine was measured after 24 h urine collection and 8 h fast. By the subtraction of FCG from DC, the variable difference (DIF) was calculated. FCG was calculated using total body weight (PT) and lean body weight (PS). All patients were included unless they had renal failure.

Results: Renal function was calculated in 92 patients, 33 women and 59 men. Mean age was 60,8±17,9 (13-87). Mean FCG (64,7±27,4) and mean DC (68,4±32,6) were not significantly different and a correlation between them was found ($r=0,68$; $p<0,001$). Using PS to estimate FCG the correlation coefficient was increased to 0,75 ($p<0,001$). DC and FCG using PT or PS corre-

lated inversely with age ($r=0,59$; $r=0,53$; $r=0,66$, respectively; $p<0,01$). In a cluster analysis model we could find that for extremes of renal function FCG overestimated ($DIF= -10,4\pm 13,3$) or underestimated ($DIF= 29,8\pm 29,7$) DC. The main influence for the difference between the two methods was body weight ($r= -0,69$; $p<0,001$). The distribution by diagnosis led to two classes of patients for whom DIF was significantly different ($p<0,02$), and body weight was the main factor.

Conclusion: Cockcroft-Gault formula, although correlating with creatinine clearance, over or underestimates creatinine clearance for extremes of renal function. Age and body weight were the main factors for the differences found between the two methods.

INTRODUÇÃO

No meio hospitalar é frequentemente necessária a avaliação rápida e fidedigna da função renal (FR), sobretudo para orientação e ajuste das doses terapêuticas dos fármacos. Esta necessidade é sobremaneira importante se considerarmos que a média etária dos doentes internados na nossa enfermaria é elevada.

Apesar da reconhecida necessidade de determinar a função renal, existe grande complexidade e controvérsia associadas aos métodos usados para medir ou estimar a filtração glomerular (FG). Para calcular a FG, a substância utilizada tem de obedecer a três condições: 1) tem de ser totalmente filtrada pelo glomérulo, 2) não pode ser secretada ou reabsorvida e 3) tem de ter uma concentração constante durante o período de medição¹. Várias substâncias, incluindo a inulina, ácido 51Cr-éditico (EDTA), ácido ⁹⁹Tc-dietilenetriamino penta-acético (DTPA) e o I¹²⁵iodolamato, preenchem largamente estes critérios^{1,2}. Na ausência de lesão tubular renal aguda, a depuração da inulina é aceite como método padrão e o mais preciso para estimar a FG humana². Contudo, os métodos usando estes agentes têm o inconveniente de necessitarem da administração de material exógeno, colheitas de urina por períodos determinados, cateterizações, múltiplas colheitas de sangue e, no caso da inulina, um método analítico difícil. Assim, foram criados métodos mais convenientes, menos laboriosos e não invasivos.

Em 1976 Cockcroft e Gault³ desenvolveram uma fórmula para o cálculo aproximado da FG. A fórmula descrita utilizava a creatinina sérica (Cs), o peso e a idade dos doentes. Obtiveram um coeficiente de correlação (r) entre os valores calculados e os medidos pela depuração da creatinina (DC) de 0,83, concluindo que, apesar de limitações, a estimativa da DC por aquela fórmula é suficientemente precisa para ser utilizada em muitas circunstâncias. No entanto em vários estudos, em doentes de várias idades, têm-se obtido resultados contraditórios^{2,4-7}.

Considerando que a idade média dos doentes interna-

dos no nosso Serviço é elevada, que, muitas vezes a patologia subjacente é totalmente desconhecida do médico e que muitos dos fármacos utilizados têm excreção renal requerendo ajustes das doses terapêuticas, questionámos a validade da FCG, tão frequentemente utilizada entre nós para este fim. Foi nosso objectivo comparar a Fórmula de Cockcroft-Gault com a depuração da creatinina de 24 horas dos doentes internados na nossa enfermaria de Medicina Interna.

DOENTES E MÉTODOS

Doentes - Foram incluídos todos os doentes internados na nossa enfermaria, independentemente da doença que determinou o internamento, e nos quais foi possível uma colheita de urina de 24 horas de forma exacta (algaliados ou colaboradores). Foram excluídos os doentes hemodialisados, com insuficiência renal aguda ou com rápida deterioração da FR, avaliada por parâmetros clínico-laboratoriais (elevação da creatinínemia e/ou oligoanúria).

Para cada doente foi registado o peso total (PT), altura, diagnóstico principal e diagnósticos acessórios, terapêutica em curso e os seguintes parâmetros laboratoriais: hemoglobina, hematócrito, ureia, creatinina, ácido úrico, glicémia, transaminases (TGO e TGP), desidrogenase láctica (LDH), gama-glutamyl transpeptidase (GGT), fosfatase alcalina (FA), proteínas totais, creatinofosfoquinase (CK), ionograma sérico e creatinínúria. Foram calculados o peso seco sem gordura (PS) segundo método adaptado de Devine⁵ ($50\text{Kg}+2,3\text{Kg}/\text{cm}>152\text{cm}$ e $45,5\text{Kg}$ nas mulheres), o índice de massa corporal (IMC) utilizando o índice de Quetelet ($\text{peso}/\text{altura}^2$), e a superfície corporal (SC) obtida pela fórmula de Dubois⁵.

$$\sqrt{\frac{\text{peso}(\text{kg}) \times \text{altura}(\text{cm})}{3600}}$$

Determinação da FR - Para cada doente foi determinada a função renal através da fórmula clássica de Cockcroft-Gault³:

$$\frac{(140-\text{idade}) \times \text{peso}(\text{kg})}{C \times Cs}$$

na qual a constante C tem o valor de 72 ou 48,87⁸ consoante as unidades utilizadas são em mg/dl ou mmol/L, respectivamente. Quando utilizadas as unidades internacionais (mmol/L) o valor obtido é em ml/segundo, o qual foi posteriormente convertido a ml/minuto. Devido às diferenças relativas na quantidade de gordura e músculo na mulher, foi utilizado o factor de correcção 0,85³.

A DC foi calculada segundo a fórmula:

$$\frac{Cu \times VU}{1440} \times Cs \times \frac{SC}{1,73}$$

sendo Cu a creatinina urinária, VU o volume urinário de 24 horas e SC a superfície corporal¹.

As amostras de sangue para a creatinina sérica foram obtidas no final da colheita de urina de 24 horas e após jejum de 8 horas, sendo o mesmo valor de Cs usado nos dois métodos em estudo.

Todos os parâmetros bioquímicos foram realizados com técnica de rotina em aparelho automático.

Análise estatística - Todos os dados são apresentados como média e desvio padrão (DP). Para análise dos resultados calcularam-se os coeficientes de correlação, utilizando-se rectas de regressão linear para representação gráfica das variáveis e *stepwise variable selection* na análise de variáveis múltiplas. Para a comparação de amostras utilizou-se o teste t-Student e Wilcoxon, quando indicados. Para definição de grupos utilizou-se o método de análise por *clusters* e Kruskal-Wallis, quando indicados. Toda a análise foi realizada no programa de estatística Statgraphics – Statistical Graphics System para PC. Aceitou-se como limiar de significância um valor de p<0,05.

RESULTADOS

Foram incluídos 65 doentes, 21 do sexo feminino e 44 do masculino. Em 27 destes doentes foram efectuadas duas determinações da DC, pelo que obtivemos um total de 92 determinações, 33 mulheres e 59 homens. Os doentes tinham uma idade média de 60,77±17,91 anos (13 a 87).

As doenças determinantes do internamento foram a doença cerebrovascular (18), a cardiopatia isquémica e taquiarritmias (15), a insuficiência cardíaca congestiva (13), as infecções respiratórias (12) as DPCO agudizadas (10), as neoplasias (8), a doença hepática crónica (7), a hemorragia digestiva alta (5) e a anemia a esclarecer (4). Dois doentes tinham insuficiência renal crónica ligeira estabilizada (Cs<2,5 mg/dl). Dos 92 doentes, 53% estavam algaliados.

Fazendo a subtracção aritmética entre os valores da função renal calculados pela depuração da creatinina (DC) e pela fórmula de Cockcroft-Gault (FCG), obtivemos uma nova variável, a que chamamos DIF (diferenças), a qual representa,

para cada doente, a variação entre os dois métodos utilizados. Sempre que o valor da fórmula é superior ao da depuração da creatinina, isto é sempre que a fórmula sobrevaloriza o valor medido pela depuração, DIF tem um valor negativo; quando DIF tem valor positivo, a fórmula de Cockcroft-Gault subvaloriza a depuração da creatinina. Esta variável foi calculada quer utilizando o peso total (DIF-PT), quer o peso seco (DIF-PS).

A DC correlacionou-se com a FCG (r=0,68; p<0,001), não sendo os seus valores médios significativamente diferentes 68,38±32,58 e 64,66±27,36, respectivamente (T=0,84; p-NS) (Figura1). No entanto, se em vez de

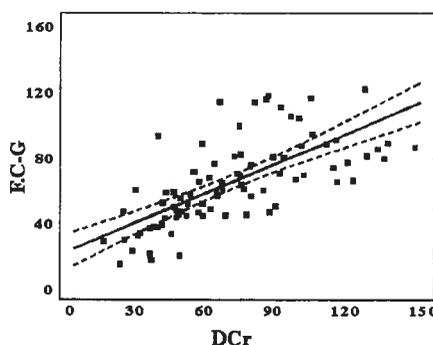


Fig.1 - Regressão linear da fórmula de Cockcroft-Gault (FCG) sobre a depuração da creatinina (DC) (r=0,68, p<0,001)

usarmos o peso total para a estimativa da FR, usarmos o peso seco (PS), esta correlação aumenta para 0,75 (p<0,001), não havendo igualmente diferenças significativas entre os seus valores médios (t=1,44; p-NS).

No estudo das variáveis (fórmula de Cockcroft-Gault utilizando o peso total e peso seco e a DC) verifica-se que elas variam de modo inverso com a idade, apresentando os seguintes coeficientes de regressão: DC, r= -0,59 (p<0,001); FCG-PT, r= -0,53 (p<0,001); FCG-PS, r= -0,66 (p<0,001) (Figura 2). Este aspecto está igual-

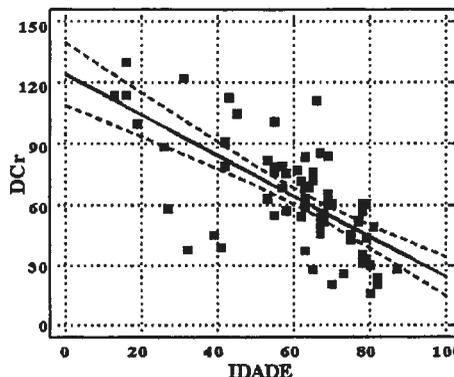


Fig.2 - Regressão linear da depuração da creatinina (DC) sobre a idade (r=-0,66, p<0,001)

mente patente na análise de *clusters* (Quadro I), na qual foi possível criar 4 classes de doentes segundo o valor da depuração da creatinina, onde se verifica que para cada classe de função renal a média da idade aumenta à medida que diminui a média da função renal. É igualmente visível que nos extremos de função renal as diferenças

Quadro I - Características dos doentes por classes de função renal obtidas na análise por clusters. A cheio e itálico são representados as classes de função renal usados habitualmente de forma empírica.

	<i>FR<30</i>	<i>FR≥30<50</i>	<i>FR≥50<100</i>	<i>FR≥100</i>
	23,03±5,21	40,67±5,39	72,59±14,6	120,89±12,88
FCG_PT	33,43±13,94	42,95±15,48	72,19±21,25	91,07±24,21
(diferenças)	(-10,41±13,31)	(-2,3±15,9)	(0,4±20,44)	(29,82±29,66)
FCG_PS	34,310,82	43,95±17,2	66,55±18,06	91,35±20,39
(diferenças)	(-11,27±12,41)	(-2,78±16,47)	(6,04±16,03)	(29,54±23,63)
Idade	77,25±7,2	69,18±12,57	61,82±14,02	44,4±16,99
Peso Total	59,63±8,65	65,25±12,45	68,06±10,76	62,74±14,84
Peso Seco	49,59±9,22	54,79±10,08	60,09±7,02	60,12±9,35
Nº	11	22	44	15

entre os dois métodos tendem a acentuar-se, assim para valores muito baixos da função renal a fórmula tem um valor superior ao da DC (-10,41) e para valores mais elevados de DC, a fórmula tem valores inferiores (29,82) (tabela I).

A fórmula e a depuração da creatinina apresentam os seguintes coeficientes de correlação com a creatinina sérica: FCG-PT, $c = -0,61$ ($p < 0,001$); FCG-PS, $c = -0,72$ ($p < 0,001$); DC, $c = -0,50$ ($p < 0,001$).

DIF foi ainda utilizada como variável dependente num modelo de regressão múltipla, no qual analisámos quais as variáveis que influenciavam as diferenças entre os dois métodos (stepwise variable selection). Assim, quando se utilizou o peso total (DIF-PT), a variável independente encontrada foi o próprio peso ($r = -0,69$; $p < 0,001$); quando se utilizou o peso seco (DIF-PS) encontrou-se uma tendência em relação a CK ($r = 0,21$; $p < 0,06$).

Também o diagnóstico determinante do internamento se mostrou importante em relação às diferenças entre os dois métodos. Assim, foi possível definir duas subclasses de doentes (Kruskal-Wallis) para os quais DIF-PT era significativamente diferente ($p < 0,02$), sendo um dos grupos (grupo 1) constituído pelos doentes internados por insuficiência cardíaca, doença hepática crónica e doença pulmonar crónica obstrutiva (37 doentes) e o outro (grupo 2) pelas restantes patologias (55 doentes), não havendo diferenças intra-grupo (Figura 3). Esta diferença esbate-se, deixando de ter significado estatístico,

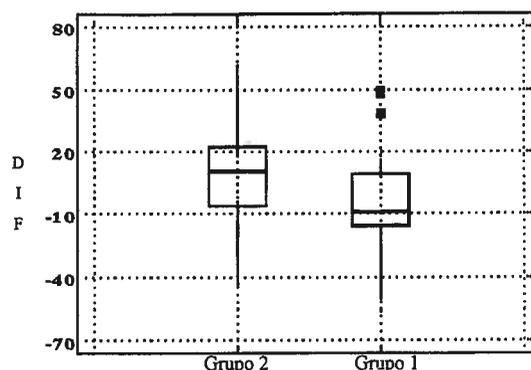


Fig.3 - Whisker plot dos dois grupos de doentes para os quais DIF-PT é significativamente diferente ($p < 0,02$). No grupo 2 a FCG é superior a DC, enquanto nos restantes DIF-PT tende a aproximar-se de zero.

quando se utiliza o peso seco. Os doentes destas duas subclasses tinham pesos significativamente diferentes, quer o peso total ($p < 0,05$), quer em relação ao peso seco ($p < 0,01$) (Quadro 2).

Quadro II - Média das diferenças segundo o grupo diagnóstico

	Grupo 1	Grupo 2	p
Nº doentes	37	55	
DIF-PT	36,55	50,21	<0,02
DIF-PS	39,41	48,45	N.S.
Peso total	68,77	63,82	<0,05
Peso seco	61,07	55,83	<0,01

Os doentes encontravam-se medicados com os seguintes grupos de fármacos: diuréticos (24); inibidores do enzima de conversão da angiotensina (22); vasodilatadores (14); inibidores H2 (ranitidina) (11); antibióticos (8); corticosteroides (8); broncodilatadores (7); antiarrítmicos (6); anti-inflamatórios não esteroides (5); outros (9). A terapêutica dos doentes não parece influenciar, pelo menos de modo significativo, estes resultados.

DISCUSSÃO

Neste trabalho tentou-se demonstrar a utilidade (ou não) da fórmula de Cockcroft-Gault para estimar a filtração glomerular dos doentes internados. Embora de fácil e rápida execução, esta fórmula mostrou várias limitações.

Para valores extremos de função renal, embora correlacionando-se com a depuração de creatinina ($r = 0,68$), a fórmula tem valores superiores ou inferiores a esta última. Estas diferenças são particularmente notórias nos extremos da idade, apresentando nos indivíduos mais idosos (>70 anos) grande dispersão de valores. Encontramos igualmente grande dispersão de valores nos indiví-

duos com menos de 40 anos de idade; pensamos que este facto se deve em parte à pequena dimensão da amostra de doentes mais jovens.

Por outro lado, o peso dos doentes é um dos principais determinantes das diferenças encontradas, como se pode verificar na regressão múltipla e na análise por grupos de patologias. Esta influência verifica-se quer quando o peso é superior ao esperado, tendendo a fórmula a ter um valor superior a DC, quer quando é inferior, por exemplo verificou-se que nos 8 doentes em que o peso era inferior a 50 Kg (IMC<25), a diferença entre os dois métodos atingiu um valor positivo de 60, tendo estes doentes valores de DC que variaram entre 45 e 78 ml/min. Este pequeno grupo era constituído por doentes neoplásicos e pensamos que será um dos responsáveis pelas diferenças de peso seco encontradas na análise por diagnósticos. Também a melhoria do coeficiente de correlação entre a FCG e a DC, quando se utiliza o peso seco, vem demonstrar a importância do peso dos doentes.

A creatinina é produzida a partir da conversão não enzimática da creatina e da fosfocreatina. Uma vez que cerca de 98% destes compostos se encontram no músculo, a creatinina é produzida em proporção à quantidade de músculo total. O "turnover" da creatinina ocorre a uma velocidade constante de cerca de 1,6% a 1,7% do *pool* total de creatinina por dia, em indivíduos saudáveis.^{1,2}

Doenças em que há redução de massa muscular estão associadas com a redução do "pool" de creatinina e, assim, com uma redução do volume e excreção desta. O tamanho do *pool* de creatinina também depende da sua ingestão diária. Deste modo, a ingestão de suplementos de creatinina aumenta o *pool* total desta, assim como a sua excreção. A ingestão de carne também contribui para a excreção total de creatinina, independentemente do seu efeito sobre o *pool* total^{1,2}. Estes aspectos serão os responsáveis pela influência que CK exerce sobre DIF, se considerarmos a CK como um indicador da massa muscular.

O pequeno tamanho da molécula de creatinina (113 dalton) e a ausência de ligação às proteínas asseguram a sua livre passagem através do glomérulo, não é metabolizada pelo rim e não tem toxicidade intrínseca. Contudo foi demonstrado que a creatinina também é segregada pelos túbulos renais¹. A sua secreção ocorre nos túbulos proximais, provavelmente pela mesma via utilizada pelos cationes orgânicos. Vários fármacos comumente utilizados, como a cimetidina⁹⁻¹¹ e o trimetoprim^{12,13}, também interferem com a secreção tubular de creatinina, presumivelmente por competição para a via dos cationes orgânicos. Por outro lado, a secreção tubular de creatinina é

muito variável. Em vários estudos transversais^{1,2,14-16}, verificou-se que para níveis normais de filtração glomerular (FG) a diferença entre a depuração de creatinina e a filtração glomerular é de 10-40 ml/min/1,73 m², passando esta diferença a ser maior nos níveis de FG entre os 40 e os 80 ml/min.

Em doentes com insuficiência cardíaca congestiva e diabetes mellitus, também se verificou a existência de reabsorção da creatinina, quando estes tinham baixo débito urinário². Também foi demonstrada a inutilidade dos vários métodos para estimar a função renal, inclusive da própria creatinina, quando existe doença renal, qualquer que seja a sua etiologia¹⁷.

Estas contingências inerentes à própria molécula de creatinina, sua secreção e reabsorção, e os múltiplos factores que influenciam estes mecanismos serão muito provavelmente os responsáveis pela gama de coeficientes de correlação encontrados nos vários estudos citados, nos quais são comparados os dois métodos (depuração da creatinina vs fórmula de Cockcroft-Gault) e da comparação destes com métodos isotópicos, métodos mais fidedignos de calcular a filtração glomerular real¹⁸.

Pelo exposto acima compreende-se que a creatinina não seja o marcador ideal para determinar a filtração glomerular, assim como os métodos que se baseiam nos seus níveis séricos e urinários, verificando-se que para qualquer nível de filtração glomerular o valor obtido pelo depuração da creatinina é sempre superior. Deste modo a depuração da creatinina, especialmente quando baseada numa colheita de urina de 24 horas e num valor único da creatinínemia, deve ser considerada apenas como um guia impreciso da filtração glomerular. Atendendo a que a fórmula de Cockcroft-Gault tende a sobrestimar os valores da depuração da creatinina, tal como demonstrado neste e noutros trabalhos^{2,4-7,18-19}, pensamos que para baixos índices de função renal a fórmula tende a tornar-se inadequada. Contudo ela pode dar-nos uma boa aproximação da filtração glomerular quando em níveis intermédios e quando usada criteriosamente num determinado grupo de doentes.

CONCLUSÃO

A fórmula de Cockcroft-Gault, embora correlacionando-se com a depuração de creatinina, tende a sobrestimar ou subestimar esta última para valores extremos da função renal. Por outro lado, existe grande dispersão de valores no grupo de indivíduos mais idosos. Quer o excesso de peso (obesidade ou edema), quer o seu défice, influenciam negativamente as diferenças entre os dois

métodos, obrigando à exclusão de grande número de doentes. Em vários estudos ficou demonstrada a inutilidade da fórmula de Cockcroft-Gault em indivíduos com insuficiência renal. Além da dieta existem vários fármacos que fazem variar a creatininemia através da sua secreção tubular e diversas patologias estão associadas a reabsorção de creatinina. Por estas razões pensamos que a fórmula apenas poderá ser utilizada de forma muito criteriosa servindo como guia impreciso da depuração da creatinina, pois grande número de doentes internados num Serviço de Medicina Interna, nomeadamente os doentes muito idosos, com excesso de peso ou edema, caquexia, qualquer forma de insuficiência renal, representam o grupo onde a fórmula é mais imprecisa. Contudo, a fórmula de Cockcroft-Gault é o método mais rápido e acessível de estimar a filtração glomerular de um doente, assim, podemos melhorar a fiabilidade desta utilizando o peso seco dos doentes em vez do peso total e tendo presente as limitações desta, pensamos que ela continua a ter lugar na estimativa da função renal de um grande número de doentes internados numa enfermaria de Medicina Interna.

Pensamos que será necessário estudo mais amplo para validar ou invalidar o uso da fórmula de Cockcroft-Gault, a qual continua a ser objecto de controvérsia ao fim de tantos anos.

BIBLIOGRAFIA

1. LEVEY AS, MADAIO MP, PERRONE RD: Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis, and renal biopsy. In *The Kidney*. Brenner BM & Rector FC Editors. 4th edition 1991. WB Saunders Company, Philadelphia: 919-965.
2. SMITH CL, HAMPTON EM: Using estimated creatinine clearance for individualizing drug therapy: a reassessment. *DICP Ann Pharmacother* 1990; 24: 1185-1190.
3. COCKROFT DW, GAULT MH: Prediction of creatinine clearance from creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
4. DURAKOVIC Z: Creatinine clearance in the elderly: a comparison of a direct measurement and calculation from serum creatinine. *Nephron* 1986; 44: 66-9.
5. LUKE DR, HALSTENSON CE, OPSAHL JA, MATZKE G: Validity of creatinine clearance estimates in the assessment of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 503-508.
6. GOLDBERG TH, FINKELSTEIN MS: Difficulties in estimating glomerular filtration rate in the elderly. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1430-33.
7. NICOLL SR, SAINSBURY R, BAILEY RR et al: Assessment of creatinine clearance in healthy subjects over 65 years of age. *Nephron* 1991; 59: 621-25.
8. MONTAMAT SC, CUSACK BJ, VESTAL RE: Management of drug therapy in the elderly - Letter. *N Engl J Med* 1990; 322: 135.
9. LARSSON R, BODEMAR G, KAGEDAL B, WALAN A: The effects of cimetidine (Tagamet) on renal function in patients with renal failure. *Acta Med Scand* 1980; 208: 27-31.
10. BURGESS E, BLAIR A, KRICHMAN K, CUTLER RE: Inhibition of renal creatinine secretion by cimetidine in humans. *Renal Physiol* 1982; 5: 27-30.
11. DUTT MK, MOODY P, NORTHFIELD TC: Effect of cimetidine on renal function in man. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 2: 16-17.
12. KASTRUP J, PETERSEN P, BARTRAM R, HANSEN JM: The effect of trimethoprim on serum creatinine. *Br J Urol* 1985; 57: 265-268.
13. MYRE SA, MCCANN J, FIRST MR, CLUXTON RJ: Effect of trimethoprim on serum creatinine in healthy and chronic renal failure volunteers. *Ther Drug Monit* 1987; 9: 161-165.
14. CHENNAVASIN P, BRATER DC: Normograms for drug use in renal disease. *Clin Pharmacokinetics* 1981; 6: 193-214.
15. PAYNE RB: Creatinine clearance: a redundant clinical investigation. *Ann Clin Biochem* 1986; 23: 243-250.
16. ISRAELIT AH, LONG DL, WHITE MG: Measurements of glomerular filtration rate utilizing a single subcutaneous injection of ¹²⁵I-iothalamate. *Kidney Int* 1973; 4: 346-349.
17. SHEMAH O, GOLBETZ H, KRIS JP, MYERS BD: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830-838.
18. LEMANN J, BIDANI AK, BAIN RP, LEWIS EJ, ROHDE RD: Use of the serum creatinine to estimate glomerular filtration rate in health and early diabetic nephropathy. Collaborative Study Group of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition in Diabetic Nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 1990, 16: 236-243.
19. KAMPMANN J, SIERSBAEK-NIELSON K, KRISTENSEN M, HANSEN M: Rapid evaluation of creatinine clearance. *Acta Med Scand* 1974; 196: 517-520.