



Verificação da correlação entre excreção urinária de proteína em 24 horas e relação proteína/ creatinina em amostras isoladas de urina em relação à taxa de filtração glomerular estimada

Palavras-Chave: proteinúria 24 horas, relação proteína/creatinina, taxa de filtração glomerular estimada.

JOÃO PEDRO DE OLIVEIRA CAMPOS [UNICAMP-FCM]
Prof^a Dr^a CÉLIA REGINA GARLIPP (orientadora) [UNICAMP-FCM]
Prof^a Dr^a PAULA VIRGINIA BOTTINI (co-orientadora) [UNICAMP-HC]

INTRODUÇÃO

Desde 1827 a proteinúria é encontrada na prática clínica, sendo utilizada como um marcador de doença renal, mais recentemente no acompanhamento de glomerulopatias e na eficácia de terapias. Esta excreção anormal de proteínas pode ser transitória ou persistente, merecendo uma investigação mesmo quando o paciente é assintomático, pois pode estar relacionada a diversas patologias. A correlação dos achados clínicos com a composição e quantidade de proteínas na urina ajudam no diagnóstico do paciente.

Devido à variação na excreção de proteínas ao longo do dia, a coleta de urina de 24 horas tem sido considerada o critério padrão para a quantificação da proteinúria, sendo expressa em gramas por 24 horas (g/24h). No entanto, a excreção urinária de proteínas é altamente influenciada pela produção de urina, ingestão de líquidos, erros de coleta e no manuseio em laboratório, diminuindo a sensibilidade e especificidade do teste. Como solução para as divergências ocorridas no teste de proteinúria 24 horas, nos últimos anos tem sido defendida a utilização da relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina para a quantificação da proteinúria. A relação proteína/creatinina já foi descrita como um método confiável e acurado para quantificação da proteinúria em crianças, gestantes, pacientes com neoplasias, transplantados renais e portadores de nefropatia diabética.

A Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGe), obtida pela determinação das concentrações de creatinina no sangue e na urina, avalia se os rins estão filtrando adequadamente os resíduos tóxicos do sangue e é considerada a melhor medida global da função renal, auxiliando na identificação de lesões renais. De acordo com a National Kidney Foundation (NKF) americana o portador de doença renal crônica (DCR) é todo indivíduo que, durante um período ≥ 3 meses, apresentar uma Taxa de Filtração Glomerular (TFG) $< 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ ou, nos casos em que a TGF $\geq 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$, apresentar anormalidades patológicas ou um marcador de lesão na estrutura renal (albuminúria), sendo tais definições também adotadas pelas Sociedades Brasileira (SBN) e Internacional de Nefrologia (ISN). Na função renal normal sem nenhuma lesão, a TFG no homem adulto é de aproximadamente $125\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ de

superfície corporal, sendo 15% menor na mulher. Considera-se uma diminuição da TGF de cerca de 10mL/min por década, após os 40 anos, sendo este declínio maior em indivíduos hipertensos.

A NKF classificou a DRC em 5 níveis de acordo com a TFG (Tabela 1).

Tabela 1. Estágios da Doença Renal Crônica, propostos pela NKF (Bastos, et al 2004).

Estágio	Descrição	TFG (mL/min/1,73m ²)
I	TFG normal	>90
II	Diminuição leve do TFG	60-89
III	Diminuição moderada do TFG	30-59
IV	Diminuição severa do TFG	15-29
V	Falência renal	<15 ou diálise

O objetivo desse estudo foi avaliar o poder de discriminação da relação proteína/creatinina (PROT/CREA) frente a excreção urinária de proteína em 24 horas (PROT24) nas várias faixas de função renal estabelecidas pela taxa de filtração glomerular estimada.

MATERIAIS E MÉTODOS

No período entre julho de 2016 e abril de 2021, foram compilados em planilha eletrônica e avaliados os resultados 820 de pacientes que compareceram ao setor de coleta do Hospital das Clínicas da UNICAMP, com requisição para realização dos exames de proteinúria de 24 horas, relação proteína/creatinina na urina e de creatinina no sangue.

Vale ressaltar que, com relação à parte técnica, esta é realizada rotineiramente pelos analistas das diversas seções do laboratório, mediante solicitação médica, e consiste em medida de volume urinário de 24 horas e análises bioquímicas (determinação de proteínas e creatinina urinária e do soro através de métodos automatizados - Beckman Coulter AU 5800). Estes resultados estão disponíveis para consulta no Sistema de Informática Laboratorial da Divisão de Patologia Clínica do HC/UNICAMP. A relação proteína/creatinina é expressa como um índice (valor referência ≤ 20), enquanto a estimativa da TFGe é obtida por meio de fórmula (CKD - EPI) que utiliza o valor da creatinina sérica de cada indivíduo.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade Estadual de Campinas (parecer número 4.601.051, CAAE número 00849018.9.0000.5404).

METODOLOGIA DA ANÁLISE DE DADOS

As informações obtidas dos arquivos de dados brutos dos equipamentos do laboratório e/ou através dos laudos emitidos e disponíveis no Sistema de Informática Laboratorial da Divisão de Patologia Clínica do HC foram tabulados em planilha eletrônica. O programa estatístico Stata 12 foi utilizado para análise dos dados. Esta incluiu a avaliação da sensibilidade, especificidade, valores preditivos negativos e positivos e acurácia da relação proteína / creatinina. A correlação Kappa foi utilizada para avaliar a concordância entre os dois métodos de avaliação de proteínas urinárias. Os métodos estatísticos utilizados foram o Chi-quadrado e determinação do coeficiente kappa para avaliar a concordância entre PROT24 e PROT/CREA, em relação à taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).

RESULTADOS

Entre os 820 resultados tinham 733 dados de pacientes do sexo feminino (89,4%) e 87 do sexo masculino (10,6%), com idades variando entre 18 e 86 anos (média $36,5 \pm 12,5$ anos, e mediana = 34 anos), conforme observado na Figura 1.

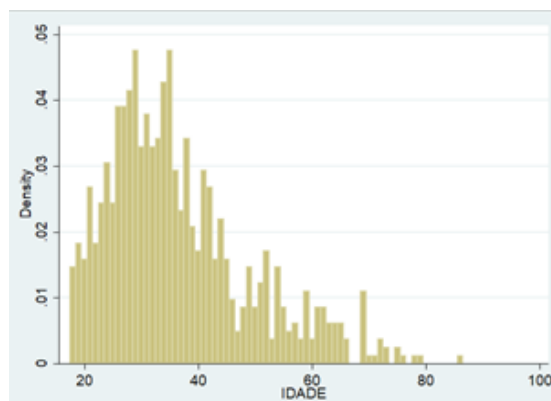


Figura 1. Diagrama de distribuição da idade dos pacientes.

Entre os pacientes avaliados observamos as seguintes médias: creatinina sérica = $0,94 \pm 0,87$ mg/dL, proteína de 24 horas = $0,93 \pm 1,87$ e relação proteína/creatinina = $1,50 \pm 2,72$. De acordo com a função renal calculada, os 820 resultados se distribuem conforme a Tabela 2, destacando TGF_e ≥ 60 ml/min/1,73 m² em 82,0% dos indivíduos analisados.

Tabela 2 – Distribuição dos resultados laboratoriais de acordo com a TGF_e

TGF _e *	1	2	3	4	5
n	533	139	93	30	25

*1 ->90ml/min; 2 – 60-89ml/min; 3 -30-59ml/min; 4- 15-29ml/min; 5 -<15ml/min

Considerando-se os valores de corte para PROT 24 (normal até 0,15 g/24 horas) e de PROT/CREA (normal até 0,20), observamos que esta última fornece uma correlação significativa entre ambos os métodos, conforme pode ser observado na Tabela 3. A concordância entre os métodos foi de 0,8061, Kappa = 0,5088, $p < 0,0001$, e Chi-quadrado ($\chi^2 = 255,4$, $p < 0,001$), indicando correlação estatística significativa entre os dois testes laboratoriais.

Tabela 3 – Correlação entre relação proteína / creatinina e excreção de proteínas 24hs

	Excreção de proteína > 0,15 g/24hs	Excreção de proteína $\leq 0,15$ g/24hs	Total
Relação Proteína / Creatinina >0,20	530	13	543
Relação Proteína / Creatinina $\leq 0,20$	146	131	277
Total	676	144	820

Sensibilidade = 78,4%, Especificidade = 91,0%, Valor preditivo positivo = 95,3%, Valor preditivo negativo = 47,3%.

Entre os 146 casos em que a PROT/CREA apresentou-se normal e a PROT 24 alterada, observamos que em todos os casos esta excreção variou de 0,16 g/24hs a 0,66 g/24hs

(média=0,24g/24hs e mediana = 0,21g/24hs). Não houve discordância entre excreção em 24hs e a relação proteína/creatinina quando os valores de excreção eram superiores a 0,66 g/24hs.

Entre os 13 pacientes que apresentavam PROT/CREA > 0,20 e PROT 24 < 0,15g/24hs, a relação PROT/CREA variou de 0,24 a 0,35, com média de 0,30 e mediana de 0,27. A concordância entre PROT/CREA e PROT24 variou entre 74% e 96% dependendo da TFGe, como pode ser visto na tabela abaixo.

Tabela 4 - Correlação entre PROT/CREA e os níveis de TFGe

TFGe (mL/min/1,73m ²)	Concordância %	n
>90	74	577
60-89	93	112
30-59	96	87
15-29	93	27
<15	84	17

DISCUSSÃO e CONCLUSÃO

Proteinúria caracteriza-se pela excreção anormal de proteínas na urina, podendo ser transitória ou persistente, de origem glomerular e/ou tubular e estar associada a diversas patologias. Um fator que pode interferir na mensuração da proteinúria pelo método tradicional em amostras de urina de 24 horas é sua coleta de longa duração que, se mal realizada pode causar uma imprecisão no resultado, decorrente de erros durante a coleta cronometrada. A fim de evitar tais erros, tem sido cada vez mais comum o uso da relação proteína/creatinina, para mensurar a proteinúria, na qual os resultados apresentam uma boa correlação com os da proteinúria de 24 horas.

No melhor dos cenários, mesmo que tal relação consiga evitar esses erros, ela não impede algumas situações relacionadas à dosagem de creatinina que dependem de características próprias do paciente, como o sexo, a massa muscular e a idade, sem contar as prováveis interferências metodológicas (interferentes analíticos e calibração). Vale lembrar que a excreção de proteínas pode sofrer variações ao longo de um dia ou mesmo de um dia para o outro, o que também pode influenciar o resultado. Dentre estes fatores podemos citar febre nos últimos três dias e exercícios recentes.

Frente a um resultado anormal de excreção urinária de proteínas (excreção > 0,15 g/24hs ou relação proteína/creatinina > 0,20), o primeiro passo é fazer a diferenciação entre os tipos existentes de proteinúria, a saber: proteinúria transitória, proteinúria ortostática e proteinúria persistente (sempre relevante por sugerir um acometimento renal, característico de algumas doenças crônicas como a diabetes e a hipertensão arterial). Dada a sua frequência, uma das primeiras medidas é excluir que a proteinúria seja apenas transitória. Assim, deve-se repetir o exame fora de condições como febre e atividade física extenuante. Caso esta segunda dosagem de proteinúria seja normal, não são necessárias novas avaliações. Uma segunda etapa consiste em excluir a proteinúria ortostática. Esta é mais frequente em indivíduos jovens, com idade inferior 30 anos de idade, com testes para proteinúria repetidamente positivos. Do ponto de vista prático, níveis de proteinúria maiores que 1g/24h descartam a proteinúria ortostática, a qual é uma condição benigna que não requer mais seguimento e, muitas vezes, diminui com o tempo.

Em nosso estudo, observamos que, em 146 casos, a excreção de proteínas na urina estava alterada e a relação proteína/creatinina era normal. Pela baixa excreção de proteínas

nestas amostras, provavelmente, tratava-se de proteinúria transitória ou eventualmente postural. Isto não pode ser confirmado pois o estudo abrangeu uma coleta única por paciente.

A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) representa a capacidade renal de depurar uma substância a partir do sangue, sendo expressa como o volume de plasma que pode ser totalmente filtrado na unidade de tempo. Avaliar a função glomerular é indispensável para o diagnóstico e acompanhamento de pacientes com doença renal crônica (DRC), no diagnóstico e monitoramento de lesão renal aguda, na adequação das doses dos medicamentos de eliminação renal entre outras glomerulopatias e síndeses que envolvem a função deste órgão. A TFGe diminui progressivamente ao longo do tempo na maioria das doenças renais, sendo associada com outras patologias como anemia, desnutrição, doenças ósseas, neuropatias, declínio funcional e hipertensão arterial. O cálculo da TFGe é realizado através da fórmula CKD – EPI por apresentar melhor desempenho e previsão de riscos, quando comparadas a outras fórmulas existentes. Porém esta fórmula pode superestimar TFG em pacientes que estão extremamente abaixo do peso e subestimar em pacientes obesos mórbidos.

A relação proteína/creatinina pode estar falsamente diminuída em casos de maior excreção urinária de creatinina por um efeito meramente matemático, onde um denominador mais elevado leva a um resultado menor que o esperado para uma mesma concentração de proteínas na urina. Da mesma forma esta relação pode ter seu poder discriminatório entre excreção normal e alterada de proteínas na urina diminuído em situações onde ocorra uma elevação discreta da proteinúria, o que explica uma menor concordância naquele grupo de indivíduos com TFGe >90 mL/min/1,73m². Sabe-se que proteinúria é fator de risco para perda da função renal. Indivíduos com redução da TFGe geralmente apresentam excreção alterada de proteínas na urina e portanto uma maior correlação entre PROT/CREA e PROT24.

Nossos dados confirmam a boa correlação entre a excreção urinária de proteínas em 24 horas e a relação proteína/creatinina em amostras isoladas de urina. A fim de melhorar a sensibilidade diagnóstica desta relação sugerimos que quando realizada para fins de diagnóstico este seja estabelecido com 2 amostras alteradas em 3 coletas subsequentes.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Bottini PV, Moraes VSC, Garlipp CR Accuracy of the urinary protein/creatinine ratio as a predictor of proteinuria in three different cut-off levels. *Jornal Brasileiro de Patologia*; 1999 35(1): 29-32.
2. Florkowski CM, Chew-Harris JS. Methods of Estimating GFR: Different Equations Including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev.* 2011 May; 32(2):75-79.
3. Gorostidi, M.; Santamaria, R.; Alcalazar, R.; Fernandez- Fresnedo, G.; Galceran, J. M.; Goicoechea, M. et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease.. *Nefrologia*; 2014 34: 302-16.
4. Iseki, K.; Ikemiya, Y.; Iseki, C.; Takishita, S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int*; 2003 63: 1468-74.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.. *Kidney Int Suppl*; 2013 3:1-150.
6. Morales, J. V.; Vaisbich, M. H.; Heilberg, I. P.; Mastroianni Kirsztajn, G.; Barros, E. J. G. Urine random samples versus 24-hour collections their role in clinical practice. *J Bras Nefrol*; 2006 28:33-40.
7. Silveiro SP, Araújo GN, Ferreira MN, Souza FDS, Yamaguchi HM, Camargo EG. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011 Nov; 34(11): 2353-5.