

Microalbuminúria das 24h: *Gold Standard* ou *Silver Standard*?

— A. Viegas*, V. Rodrigues** —

Resumo

Objectivo: Rever a evidência existente sobre os mais recentes métodos de avaliação da microalbuminúria em diabéticos e hipertensos.

Fontes de Dados: *The Cochrane Library, Pubmed, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase, Guidelines Finder, DARE, Bandolier e Evidence based Medicine online.*

Métodos de Revisão: Foi realizada uma pesquisa, nas bases de dados citadas, de normas de orientação clínica, revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios controlados randomizados e estudos originais, publicados entre 2007-2012, nas línguas Portuguesa, Inglesa, Espanhola e Francesa, utilizando os termos Mesh "Albuminuria" associado a "urine" e pesquisa em texto livre com a equação "albuminuria AND urine". Atribuição do nível de evidência e força de recomendação segundo a escala SORT (*Strength of Recommendation Taxonomy*).

Resultados: Foram obtidos 201 artigos dos quais foram seleccionados 18 (13 *guidelines*, 2 estudos coorte e 3 estudos originais). A quantificação de albumina numa recolha de urina de 24h está sujeita a erros, podendo não resultar num valor fidedigno. Vários estudos demonstram uma boa correlação entre o *ratio* albumina/creatinina (RAC) medido na primeira urina da manhã e a albuminúria de 24h, sendo tão efetivo quanto esta na previsão da progressão da doença renal e mortalidade associada. O RAC fornece um resultado mais preciso do que a medição da concentração de albumina na urina.

Conclusão: Segundo a evidência atual, o cálculo do RAC preferencialmente na primeira urina da manhã, mais simples e cómodo para o doente, constitui uma alternativa à quantificação da MA na urina das 24h (SORT B).

Abstract

Objectives: To review the existing evidence about the most recent methods of microalbuminuria evaluation in diabetic and hypertension patients.

Data Sources: *The Cochrane Library, Pubmed, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase, Guidelines Finder, DARE, Bandolier and Evidence based Medicine online.*

Review Methods: Search for guidelines, systematic reviews, meta-analysis, randomized controlled trial and original studies, in the data sources cited, published between 2007-2012, in Portuguese, English, Spanish and French, using the MeSH terms "Albuminuria" associated with "urine" and search in free text with the equation "albuminuria AND urine". The *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)* scale was used for assigning levels of evidence and the strength of recommendation.

Results: From the 201 obtained articles, eighteen fulfilled the inclusion criteria (thirteen clinical practice guidelines, two coorte studies and three original studies). The measurement of albumine excretion in 24 hour urine is subjected to errors and may not result in accurate values. There is a good correlation between the albumin/creatinine ratio measured in the first-morning-void urine sample and the 24 hour microalbuminuria, being the first one as effective as the second in the prediction of renal disease progression and associated mortality. The albumin/creatinine ratio offers a more reliable result than the measurement of urine albumin concentration.

Conclusion: The measurement of albumin/creatinine ratio in the first-morning-void urine sample is more simple and comfortable for the patient and constitutes an alternative to the measurement of microalbuminuria in 24 hour urine (SORT B).

INTRODUÇÃO

A doença renal crónica é actualmente reconhecida como um problema de saúde pública e a nefropatia diabética é a principal causa para as terapias de substituição renal nos países desenvolvidos. O desenvolvimento de microalbuminúria está também associado com várias componentes do síndrome metabólico e da disfunção endotelial e é um importante factor

de risco para as doenças cardiovasculares⁽¹⁾. A identificação e a quantificação da proteinúria é extremamente importante no diagnóstico inicial e posterior seguimento da doença renal; a proteinúria é também reconhecida como um factor de risco independente para a doença cardiovascular e como um preditor de lesão de órgãos alvo. Mais especificamente, a identificação e monitorização da albumina presente na urina tem um papel bem estabelecido na

nefropatia diabética e, mais recentemente, foi também identificada como um indicador de risco cardiovascular em hipertensos, doentes com patologia renal, entre outros⁽²⁾.

Não está definida a melhor forma para a identificação da proteinúria embora seja aceite que a melhor determinação da perda de albumina é baseada na colheita da urina das 24h, uma vez que esta respeita o ritmo circadiano da perda de albumina na urina, que pode variar em

* Interna de Medicina Geral e Familiar – UCSP Celas

** Interna de Medicina Geral e Familiar – USF CelaSaúde

relação com o ortostatismo, a tensão arterial, a concentração sérica de albumina e a taxa de filtração glomerular ⁽¹⁾. No entanto, a variabilidade dos resultados obtidos com este método torna-a muito questionável ⁽²⁾.

Alguns estudos relatam que 15-20% das amostras de urina de 24h não são devidamente colhidas. A colheita completa pode ser dificultada pelos esquecimentos, amostras desperdiçadas, baixa capacidade do recipiente colector, inclusão errónea da primeira urina do dia e pela perda de urina juntamente com a defecação. Os idosos podem apresentar ainda mais dificuldades na colheita da urina de 24h, dada a possibilidade de existência de restrições físicas, mobilidade reduzida e incontinência urinária ^(1,3). A quantificação da albumina tem sido usada como uma medida mais sensível e mais precoce da nefropatia e caiu em desuso a quantificação do total de proteínas perdidas na urina, uma vez que a deteção da microalbuminúria, um alvo importante na abordagem terapêutica destes pacientes, pode ser mascarada pelos testes que determinam o total de proteínas. A albuminúria num indivíduo normal é, por norma, <30 mg/24h (mais frequentemente <10 mg/24h), sendo que a variação 30-300 mg/24h define a faixa da microalbuminúria. Perdas urinárias >300 mg/24h devem ser definidas como albuminúria franca ou proteinúria. As colheitas de urina de 24h, além de morosas, estão sujeitas a vários erros durante o procedimento. Por esta razão, a utilização dos *ratios* proteína ou albumina/creatinina (RPC ou RAC) em amostras simples de urina tem sido proposta por várias sociedades.

O objectivo deste trabalho foi rever a evidência existente sobre os mais recentes métodos de avaliação da microalbuminúria em doentes diabéticos, hipertensos e/ou com doença renal crónica.

■ MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa de normas de orientação clínica, revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos aleatorizados e controlados e estudos originais nas bases de dados *Pubmed*, *National Guideline Clearinghouse*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase*, *Guidelines Finder*, *The Cochrane*

Library, *DARE*, *Bandolier* e *Evidence based Medicine online*, publicados entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012, nas línguas portuguesa, inglesa, espanhola e francesa, utilizando os termos Mesh "Albuminúria" associado a "urine" e pesquisa em texto livre com a equação "albuminúria AND urine".

Como critérios de inclusão consideraram-se os artigos que fizeram a comparação entre microalbuminúria das 24h e *ratio* albumina/creatinina em amostra de urina e os estudos que incluíam doentes com Diabetes *Mellitus* e/ou hipertensão arterial e/ou doença renal crónica. Foram usados como critérios de exclusão: artigos de opinião, artigos de revisão de tema (clássicos) ou sumários de *sites*, discordância com o objectivo da revisão, inexistência de comparação entre microalbuminúria das 24h e *ratio* albumina/creatinina em amostra de urina, estudos que incluíssem grávidas ou estudos em que a avaliação da microalbuminúria fosse feita pelo método da tira-teste.

Para avaliação dos níveis de evidência e atribuição de forças de recomendação foi utilizada a Escala SORT (*Strength of Recommendation Taxonomy*) da *American Academy of Family Physicians*.

■ RESULTADOS

Foram encontrados 201 artigos e selecionados, por cumprirem os critérios de inclusão, 5 artigos originais e 13 normas de orientação clínica (Quadro I). No que refere aos artigos originais, Methven S, *et al* (2010) realizou um estudo retrospectivo numa clínica de Nefrologia na Escócia, em 5586 doentes com doença renal crónica, comparando o *ratio* albumina/creatinina ou proteína/creatinina em amostra de urina ocasional (3378 doentes) com a albuminúria ou proteinúria totais em urina de 24h (1808 doentes) na previsão de eventos renais e mortalidade em doentes com doença renal crónica. O *ratio* albumina/creatinina e o *ratio* proteína/creatinina revelaram uma efetividade semelhante à albuminúria e à proteinúria das 24h no prognóstico dos doentes com doença renal crónica ⁽⁴⁾. No segundo artigo original, Heerspink HJ, *et al* (2008), organizou o estudo PREVEND (*Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease*) onde comparou o *ratio* albumina/creatinina na

primeira urina da manhã com a microalbuminúria em urina de 24h na previsão da morbidade e mortalidade cardiovascular, em indivíduos selecionados por forma a representar a amostra da população holandesa de origem. O primeiro método revelou resultados plenamente concordantes com o segundo ⁽⁵⁾. Relativamente ao terceiro artigo original, Viana LV, *et al* (2012), comparou a concentração de albumina com o *ratio* albumina/creatinina em amostra de urina ocasional e com a microalbuminúria na urina de 24h, em doentes diabéticos tipo 2 (247 indivíduos). A concentração da albumina em amostra de urina ocasional revelou-se tão eficaz quanto os outros métodos na previsão de eventos cardiovasculares e nefropatia diabética e tão eficaz quanto o *ratio* albumina/creatinina na previsão da mortalidade ⁽⁶⁾. Em relação ao quarto artigo original, Guy M, *et al* (2009), avaliou 117 casos clínicos de doentes com doença renal crónica em que comparou a albuminúria e proteinúria em urina de 24h com o *ratio* albumina/creatinina e com o *ratio* proteína/creatinina em amostras de urina de tempos diferentes (1ª, 2ª e 3ª do dia) na previsão da proteinúria. Constatou-se uma boa correlação entre as duas provas e os resultados em amostra de urina ocasional foram semelhantes aos da primeira urina da manhã ⁽⁷⁾. No quinto artigo original, Wahbeh AM, *et al* (2009), estudou 68 doentes seguidos por proteinúria numa clínica de Nefrologia em que comparou a quantificação da proteinúria em urina de 24h com o *ratio* proteína/creatinina em amostra de urina ocasional na avaliação da proteinúria, sendo que este último se revelou um método consistente na estimativa da proteinúria ⁽⁸⁾. No que diz respeito às normas de orientação clínica, o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (2008, 2009 e 2011) recomenda a quantificação do *ratio* albumina/creatinina urinário para deteção inicial de proteinúria e para monitorização da doença em pessoas com diabetes, com realização anual do *ratio* albumina/creatinina na 1ª urina da manhã. Se este teste for anormal deverá repetir-se mais duas vezes num período de 3-4 meses e se dois dos três testes forem anormais confirma-se a doença renal ⁽⁹⁾. A *Association Société de Néphrologie* (2007) estabelece a quantificação da albuminúria através do *ratio* albumina/creatinina na 1ª urina da

QUADRO I - Resultados.

Autor, ano	Tipo de estudo	Exposição/ Comparação	Outcomes	Resultados	NE
Methven S, et al ⁽⁴⁾ , 2010	Estudo coorte, retrospectivo, longitudinal (n=5586)	RAC e RPC em amostra de urina ocasional e MA em urina de 24h	Previsão de eventos renais e mortalidade em doentes com doença renal crónica	Efetividade semelhante com os dois métodos	2B
Heerspink HJL, et al ⁽⁵⁾ , 2008	Estudo coorte, prospetivo, follow up (n =3414)	RAC na primeira urina da manhã e MA em urina de 24h	Previsão da morbidade e mortalidade cardiovascular	RAC tão fidedigno quanto albuminúria em urina de 24h	2B
Viana LV, et al ⁽⁶⁾ , 2012	Estudo coorte, prospetivo (n = 247, diabetes mellitus tipo 2)	Concentração da albumina e creatinina em amostra de urina ocasional e em urina de 24h	Previsão de eventos cardiovasculares, nefropatia diabética e mortalidade	CA tão eficaz quanto o RAC e quanto a MA na previsão de eventos cardiovasculares e nefropatia diabética e tão eficaz quanto o RAC na previsão da mortalidade	2B
Guy M, et al ⁽²⁾ , 2009	Estudo original, série de casos (n= 117, doença renal crónica)	Proteinúria e albuminúria em urina de 24h e RAC e RPC em amostras de urina de tempos diferentes (1ª, 2ª e 3ª do dia)	Previsão da proteinúria em pacientes com doença renal crónica	Boa correlação entre todos os métodos efetuados	3C
Wahbeh AM, et al ⁽⁸⁾ , 2009	Estudo original, série de casos (n= 68)	Proteinúria em urina de 24h e RPC em amostra de urina ocasional	Estimativa da proteinúria	RPC é um método preciso, conveniente e consistente na estimativa da proteinúria	3C
Autor, ano	Tipo de estudo	Recomendação	NE		
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence, clinical guidelines</i> ⁽⁹⁾ , 2008, 2009 e 2011	Norma de orientação clínica	Determinação da proteinúria através do RPC ou do RAC na 1ª urina da manhã; Realização anual de RAC na 1ª urina da manhã para monitorização da doença renal; Se teste anormal deverá repetir-se mais duas vezes num período de 3-4 meses (necessários 2 resultados anormais de um total de 3 para confirmar doença renal)	3C		
<i>Recommendations pour la pratique clinique, Association Société de Néphrologie</i> ⁽¹⁰⁾ , 2007	Norma de orientação clínica	Quantificação da albuminúria através do RAC na 1ª urina da manhã (se resultado positivo repetir procedimento nas semanas seguintes)	3C		
<i>American Diabetes Association</i> ⁽¹¹⁾ , 2013	Norma de orientação clínica	Pesquisa de MA através do RAC em amostra de urina ocasional (duas em três amostras, recolhidas num período de 3 a 6 meses, devem ser anormais para confirmar doença renal)	3C		
<i>Clinical Practice Guidelines, Canadian Diabetes Association</i> ⁽¹²⁾ , 2008	Norma de orientação clínica	RAC em amostra de urina ocasional (dois de três testes, realizados num período de 3 meses, devem ser positivos, para confirmar doença renal)	3C		
<i>KDOQI Clinical Practice Guidelines and Recommendations, National Kidney Foundation</i> ⁽¹³⁾ , 2007	Norma de orientação clínica	RAC em amostra de urina ocasional (confirmar resultado anormal com duas novas amostras da primeira urina da manhã, recolhidas nos 3 a 6 meses seguintes; duas das três amostras deverão ser positivas)	3C		
<i>Institute for clinical Systems Improvement</i> ⁽¹⁴⁾ , 2012	Norma de orientação clínica	RAC em amostra de urina ocasional como método para deteção de doença renal (dois de três testes realizados deverão ser positivos)	3C		
<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i> ⁽¹⁵⁾ , 2007	Norma de orientação clínica	Realização anual de RAC em amostra de urina ocasional	3C		
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ⁽¹⁶⁾ , 2010	Norma de orientação clínica	A nefropatia diabética deve ser pesquisada através do RAC urinário	3C		
<i>Canadian Society of Nephrology Guidelines</i> ⁽¹⁷⁾ , 2008	Norma de orientação clínica	Pesquisa de proteinúria, em todos os doentes com alto risco para doença renal, através do RPC ou RAC em amostra de urina ocasional	3C		
<i>National Academy of Clinical Biochemistry, guidelines and recommendations</i> ⁽¹⁸⁾ , 2011	Norma de orientação clínica	RAC em amostra de urina, preferencialmente a primeira urina da manhã, ou quantificação da albuminúria em urina de 12 ou 24h	3C		

Legenda: RAC = Ratio albumina/creatinina; RPC = Ratio proteina/creatinina; MA = Microalbuminúria; CA = Concentração de albumina; NE = Nivel de evidência.

manhã. Se resultado for positivo, deve-se repetir a pesquisa nas semanas seguintes⁽¹⁰⁾. A *American Diabetes Association* (2013) e a *Canadian Diabetes Association* (2008) instituem a pesquisa de microalbuminúria, para detecção de doença renal, através do *ratio* albumina/creatinina em amostra de urina ocasional (duas em três amostras, recolhidas num período de 3 a 6 meses, devem ser anormais para confirmar doença renal)^(11,12). A *National Kidney Foundation* (2007) e o *Institute for Clinical Systems Improvement* (2012) recomendam o mesmo que as duas instituições anteriores, acrescentando apenas que as duas novas amostras confirmatórias deverão ser realizadas numa primeira urina da manhã^(13,14). A *American Association of Clinical Endocrinologists* (2007) e o *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (2010) recomendam a realização anual do *ratio* albumina/creatinina, em amostra de urina ocasional, na detecção e monitorização da nefropatia em indivíduos diabéticos^(15,16). A *Canadian Society of Nephrology* (2008) estabelece a pesquisa de proteinúria, em todos os doentes com alto risco para doença renal, através do *ratio* proteína/creatinina ou *ratio* albumina/creatinina em amostra de urina ocasional⁽¹⁷⁾. A *National Academy of Clinical Biochemistry* (2011) considera a quantificação do *ratio* albumina/creatinina em amostra de urina, preferencialmente a primeira urina da manhã, ou quantificação da albuminúria em urina de 12 ou 24h no diagnóstico de doença renal⁽¹⁸⁾.

CONCLUSÕES

O *ratio* albumina/creatinina, em amostra de urina ocasional, é um método mais cómodo e simples para o doente do que a microalbuminúria em urina de 24h, até agora considerada *gold standard* na detecção de doença renal. Após esta revisão, apurámos que é recomendada a medição do *ratio* albumina/creatinina (RAC) em amostra de urina para detecção e monitorização da doença renal visto este ser tão efetivo quanto a albuminúria das 24h na previsão da progressão da doença renal e mortalidade associada. Assim concluímos que o RAC, preferencialmente na primeira urina da manhã, consti-

tui uma alternativa à quantificação da MA na urina das 24h, método ainda utilizado na maioria dos doentes no nosso país.

A maior simplicidade e facilidade de colher uma amostra de urina, relativamente à colheita de 24h, melhoraria a adesão dos doentes a esta análise, diminuindo os erros associados a deficientes colheitas de urina de 24h. Consequentemente, poderão ser obtidos resultados mais fidedignos da real situação renal dos nossos doentes que possibilitará a aplicação de medidas preventivas de desaceleração da deterioração renal e tratamentos precoces por forma a retardar o processo de insuficiência renal.

Em conclusão, está recomendada a medição do *ratio* albumina/creatinina em amostra de urina ocasional para detecção e monitorização da doença renal (SORT B). ▲

Agradecimentos

As autoras agradecem à Dra. Emília Nina e ao Dr. António Rodrigues todo o apoio ao longo da elaboração deste trabalho.

Correspondência:

Ana Isabel Silva Viegas
Rua António José de Almeida 245 - 5º Esq.
3000-045 Coimbra
Tlm.: +351 916 290 887
E-mail: anaviiegas@gmail.com

BIBLIOGRAFIA

1. Sampaio E, Delfino, VDA. Assessing albuminuria in spot morning samples from diabetic patients. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52/9:1482-1488.
2. Guy M, Borzomato JK, Newall RG, Kalra PA, Price CP. Protein and albumin- to-creatinine ratios in random urines accurately predict 24h protein and albumin loss in patients with kidney disease. *Annals of Clinical Biochemistry.* 2009; 46: 468-476.
3. Garde AH, Hansen AM, Kristiansen J, Knudsen LE. Comparison of uncertainties related to standardization of urine samples with volume and creatinine concentration. *Ann Occup Hyg.* 2004; 48(2): 171-9.
4. Methven S, MacGregor MS, Traynor JP, Hair M, O'Reilly DJ, Deighan CJ Comparison of urinary albumin and urinary total protein as predictors of

patient outcomes in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57 (1): 21-28.

5. Lambers Heerspink HJ, Brantsma AH, Zeeuw D, Bakker SJL, de Jong PE, Gansevoort RT; PREVENT STUDY GOUP. Albuminuria assessed from first – void urine samples versus 24h urine collections as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality. *Am J Epidemiol.* 2008; 168: 897-905.
6. Viana LV, Gross JL, Camargo JL, Zelmanovitz T, Rocha EPCC, Azevedo MJ. Prediction of cardiovascular events, diabetic nephropathy, and mortality by albumin concentration in a spot urine sample in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2012; 26(5): 407-412.
7. Guy M, Borzomato JK, Newall RG, Kalra PA, Price CP. Protein and albumin-to-creatinine ratios in random urines accurately predict 24 h protein and albumin loss in patients with kidney disease. *Ann Clin Biochem.* 2009 Nov; 46(Pt 6): 468-76.
8. Wahbeh AM, Ewais MH, Elsharif ME. Comparison of 24h urinary protein and protein-to-creatinine ratio in the assessment of proteinuria. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2009; 20(3): 443-447.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE Clinical guidelines.
10. Association Société de Néphrologie. Microalbuminurie et excrétion urinaire d'albumine: recommandations pour la pratique clinique. *Néphrologie et Thérapeutique.* 2007; 3: 384-391.
11. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes, 2013.
12. Canadian Diabetes Association, Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *CJD.* 2008; 32.
13. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49 (suppl. 2): S1-S180.
14. Institute for Clinical Systems Improvement Guidelines, Diagnosis and management of type 2 diabetes mellitus in adults, ICSI, 2012.
15. American Association of Clinical Endocrinologists, Medical guidelines for clinical practice.
16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010
17. Canadian Society of Nephrology, Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ.* 2008; 179(11).
18. National Academy of Clinical Biochemistry, Laboratory Medicine Practice Guidelines, 2011.