

Dia Mundial do Rim 2011

Albuminúria e creatinina: testes simples, baratos e essenciais no curso da DRC

A doença renal crônica (DRC), ao contrário do que se pensava há pouco tempo, é uma doença comum, a ponto de ser considerada, atualmente, um problema de saúde pública.² Isso se deve à nova definição que facilitou o diagnóstico da DRC, principalmente nos seus estágios mais iniciais, quando ela é frequentemente assintomática. Além disso, o diagnóstico precoce e o tratamento da DRC permitem implementar intervenções que reduzem a morbidade cardiovascular, a principal causa de morte em pacientes com DRC em todo mundo. De fato, é notória a interrelação entre DRC e DCV, uma favorecendo o desenvolvimento e complicando a evolução da outra.² Em ambas as condições, a prevenção através de diagnóstico precoce e de bons hábitos de vida constitui-se na primeira intervenção a ser realizada.

Em se tratando de DRC, os casos que se encontram em estágios mais precoces da doença podem ser diagnosticados por meio de testes laboratoriais e o diagnóstico nessa etapa é importante, visto que o tratamento adequado é capaz de reduzir a velocidade de progressão para insuficiência renal crônica (IRC) grave com necessidade de diálise ou transplante, corrigir as complicações mais frequentes da doença e prevenir a evolução precoce para o óbito.³

A creatinina, frequentemente utilizada na estimativa da filtração glomerular (FGe), e a albuminúria em quantidades “micro” ou “macro” (esta usualmente denominada proteinúria) são dois testes fundamentais no diagnóstico da DRC. De fato, em reunião de consenso da *National Kidney Foundation / Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-KDOQI) e *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) realizada em 2009, em Londres, Reino Unido⁴ ficou estabelecido endossar a definição de DRC proposta pelo K/DOKI,⁵ na qual é portador de DRC todo indivíduo que apresentar albuminúria e/ou filtração glomerular estimada (FGe) $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, confirmadas em pelo menos duas medidas num período superior a três meses. Essa definição é a base do atual sistema de estagiamento da DRC e foi responsável pela grande atenção recebida pela doença a nível clínico, de pesquisa e saúde pública.

A creatinina medida no plasma ou no soro é considerada um bom marcador das alterações da filtração glomerular em um determinado paciente, contudo, a sua performance deixa a desejar para a medida da FG absoluta.⁴ Os principais problemas da creatinina são a interferência analítica de cromógenos não creatinina, a sua relação inversa com a FG e a dependência da massa muscular. É importante lembrar que a creatinina sérica aumenta com a ingestão da carne cozida, independentemente de alteração da função renal, razão pela qual deveria ser dosada após 12 horas de abstenção de carne. O cálculo da FGe pelas equações do estudo MDRD⁷ e CKD-EPI⁸ é derivado da creatinina sérica, idade, gênero e raça, os quais essencialmente corrigem para massa muscular. Se a massa muscular diferir acentuadamente da média para a idade, raça e gênero, a FGe fornecerá resultados menos confiáveis, como, por exemplo, os observados nos pacientes amputados e nos desnutridos.⁵ Nesses pacientes, a recomendação é determinar a depuração da creatinina em amostra urinária colhida durante 24 horas.⁵ A FGe tem sido validada em indivíduos de diferentes raças, inclusive na população brasileira.⁹ Desaconselha-se o uso da FGe em crianças, em grávidas, nos indivíduos muito idosos e em ambos os extremos de peso.⁵

A FGe com a equação do estudo MDRD não é acurada o suficiente quando o seu valor está acima de 60 mL/min/1,73m²; a recomendação atual é que os laboratórios que já adotam a prática de estimar a função renal quando da dosagem da creatinina sérica não mencionem resultados acima daquele valor. Nesta situação, a equação CKD-EPI tem sido recomendada.⁸ É importante lembrar que a FGe reflete a filtração glomerular somente em estado de equilíbrio, não sendo recomendada para estimar a função renal de pacientes com insuficiência renal aguda, situação clínica em que se recomenda a depuração da creatinina.⁵ A identificação de FGe reduzida impõe a repetição do exame após três meses, com o objetivo de confirmar ou não a cronicidade da alteração funcional renal, ou seja, a existência ou não de DRC.⁵

A pesquisa de proteinúria é válida tanto através da detecção na urina da presença de proteína total quanto da fração albumina. As fitas reagentes, amplamente utilizadas na pesquisa de proteinúria, são práticas, mas sua *performance* depende do fluxo de urina. A creatinina é excretada na urina a uma taxa relativamente constante e pode ser utilizada na quantificação da proteinúria (relação proteína/creatinina ou RPC) ou albuminúria (relação albumina/creatinina ou RAC) em amostras urinárias isoladas. Esses métodos apresentam excelente correlação com as determinações realizadas em urina obtida durante 24 horas, além de serem mais convenientes.¹⁰

A RAC apresenta papel central na doença renal diabética e deveria ser utilizada, no mínimo, anualmente, tanto no rastreamento quanto no acompanhamento da lesão renal em diabéticos. O papel da RAC ou RPC em pacientes não diabéticos ainda não está estabelecido, devido a recomendações controversas das diretrizes.^{5,11,12}

A maioria dos estudos sobre desfechos e intervenções baseia-se na determinação da proteinúria total e, menos frequentemente, na albuminúria, que é mais custosa. A descrição recente do uso do corante Coomassie azul brilhante R-250 para detectar microalbuminúria¹³ revela um método com excelente sensibilidade, que apresenta baixo custo (cada exame custa cerca de cinco centavos de Real), o que permitirá a sua utilização no diagnóstico precoce de lesão parenquimatosa renal em seus estágios mais iniciais.

É importante lembrar que a classificação da DRC em estágios, atualmente adotada em todo o mundo, baseia-se na FGe e na presença ou não da albuminúria (proteinúria)^{4,5,12} (Quadro 1).

Quadro 1 INTERRELAÇÕES DA ALBUMINÚRIA E FILTRAÇÃO GLOMERULAR NO DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

	Afiltração glomerular estimada (mL/min/1,73m ²) (estágio da doença renal crônica)					
	> 90 (1)	60-90 (2)	45-60 (3A)	30-45 (3B)	15-29 (4)	< 15 (1)
Albuminúria						
Ausente (< 30 mg/dia)	DRC (-)	DRC (-)	DRC (+)	DRC (+)	DRC (+)	DRC (+)
Microalbuminúria (30-300 mg/dia)	DRC (+)	DRC (+)	DRC (+)	DRC (+)	DRC (+)	DRC (+)
Macroalbuminúria ou proteinúria (> 300 mg/dia)	DRC (+)	DRC (+)	DRC (+)	DRC (+)	DRC (+)	DRC (+)

Quadro 2 IMPORTÂNCIA DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA A PARTIR DA CREATININA E DA DETERMINAÇÃO DA ALBUMINÚRIA NO CURSO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC)

1. Rastreamento e confirmação diagnóstica da DRC.
2. Estadiamento da DRC.
3. Marcador de desfechos desfavoráveis.
4. Prevenção de erro médico (nefrototoxicidade medicamentosa).

Contudo, as determinações da FGe e albuminúria, além de serem chaves no diagnóstico e estadiamento da DRC, são também importantes em prever desfechos (Quadro 2). Os benefícios de avaliar funcionalmente o rim pela FGe não se limitam somente à previsão dos pacientes que, ao longo do curso da doença, necessitarão de terapia renal substitutiva (TRS), mas também incluem a identificação daqueles que apresentam risco aumentado de perda acelerada da função renal associada à morbimortalidade. Quanto menor a FG apresentada por um paciente maior é a probabilidade de ele vir a precisar de diálise ou transplante renal. Estudos epidemiológicos evidenciam que o risco de um paciente no estágio 1 ou 2 da DRC necessitar de TRS é menor do que o de um paciente no estágio 3 ou 4 da doença, posto que o tempo necessário para exaurir a sua reserva funcional renal é maior. Essas observações, contudo, não são absolutas, pois a velocidade de progressão das doenças renais depende de vários determinantes, entre eles a idade do paciente, a etiologia da DRC, a presença de fatores de risco para a progressão da doença e comorbidades, particularmente as cardiovasculares. Naturalmente, quanto maior o número de dados sobre FGe disponível e mais longo o estudo, mais confiável será o cálculo da queda da FGe.^{10,14,15} Infelizmente, até o momento, poucos são os estudos que investigaram os fatores de risco determinantes de perda acelerada da função renal. Estudos dessa natureza, idealmente, deveriam oferecer dados de acompanhamento sequencial para o cálculo das alterações da FGe ao longo do tempo.

Até o momento, ainda não está claro se é a gravidade da perda da capacidade de filtração (expressa como FGe) ou a presença de sinais de lesão parenquimatosa renal (expressa pela albuminúria) o melhor preditor de DRC progressiva. De maneira geral, a incidência de IRC aumenta com a piora da FGe basal.¹⁶ No entanto, o curso da DRC pode ser diferente, dependendo da presença ou não de alguma evidência de lesão do parênquima renal. De fato, a incidência de IRC é cerca de cem vezes maior no paciente que apresenta proteinúria, quando comparada a outro com a mesma FGe, mas sem proteinúria. Em estudo populacional realizado no Japão, os autores observaram que um paciente no estágio 1 ou 2 da DRC e com proteinúria detectada com fitas reagentes apresentava maior risco de vir a necessitar de TRS do que pacientes no estágio 3 e até mesmo 4 da doença, porém com fitas reagentes negativas para proteinúria.¹⁷ Dados mais recentes originados do estudo *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) confirmam essas observações. O risco de necessidade de TRS para um paciente no estágio 3 da DRC e sem proteinúria aumenta apenas 2,4 vezes comparado ao da população sem DRC, mas aumenta 33 vezes se o mesmo paciente apresenta proteinúria. É importante destacar que o risco de progredir para

IRC é de cerca de 12 vezes para um paciente com DRC estágio 1 ou 2 com proteinúria, ou seja, maior do que o observado em paciente no estágio 3, mas sem proteinúria.¹⁸

No estudo *Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease* (PREVEND), realizado prospectivamente na população Holandesa, no qual os participantes foram avaliados sequencialmente a cada três ou quatro anos ao longo de 6,2 anos, foi observado, numa coorte de 6.879 integrantes, que a FGe diminuiu numa velocidade de $0,45 \pm 1,60$ mL/min/1,73m²/ano.²⁰ Se ajustado para idade e gênero, o declínio da FGe se acentuou gradualmente com o aumento da proteinúria.¹⁹ Em qualquer estágio da DRC, a velocidade de queda da FGe foi maior nos pacientes proteinúricos quando comparados aos não proteinúricos. O estudo também permitiu identificar a hipertensão arterial, a glicemia e a albuminúria como fatores de risco independentes de progressão da DRC em ambos os sexos.²⁰

No final do século passado, estava evidente que ser portador de DRC em tratamento dialítico era um fator predisponente a maior probabilidade de morte cardiovascular. Por exemplo, a chance de óbito de um jovem de 20 anos em TRS é 500 vezes maior do que a de um indivíduo saudável da mesma idade e é a mesma que a de um idoso de 80 anos.²¹ Contudo, esta associação de DRC com mortalidade cardiovascular não se restringe aos pacientes em diálise e pode ser observada nos pacientes ainda nos estágios pré-dialíticos da doença. É extremamente inquietante saber que a queda da FGe se associa gradualmente com maior mortalidade (principalmente por DCV) e que um paciente com DRC estágio 4 apresenta duas vezes mais chances de óbito do que de evoluir para diálise.¹⁸ Contudo, não é só a queda da FGe que se associa com maior mortalidade na DRC. Assim, um paciente no estágio 1 ou 2 da DRC (FGe > 60 mL/min/1,73m²) e com albuminúria apresenta taxa de mortalidade ajustada duas vezes maior do que um outro no estágio 3 (FGe de 45-59 mL/min/1,73m²), mas sem albuminúria.²³

Atualmente, aceita-se que níveis aumentados de albuminúria²⁴ e diminuídos de FGe²⁵ são fatores de risco independentes dos chamados fatores “tradicionais” para mortalidade cardiovascular. Contudo, a confiabilidade desses dois marcadores em prever os eventos cardiovasculares ainda é questionável. Por exemplo, estudos realizados na Holanda²⁶ e nos Estados Unidos²⁷ descreveram um aumento significativo da ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com DRC estágio 3B (ou FGe < 45 mL/min/1,73m²) e sem proteinúria. Por outro lado, numa avaliação de pacientes após infarto do miocárdio²⁸ e em dois outros estudos populacionais,^{29,30} o risco de eventos cardiovasculares ajustado para idade e gênero não foi estatisticamente elevado em pacientes com DRC estágio 3 sem proteinúria, embora tenha sido evidentemente aumentado em pacientes no mesmo estágio da DRC, porém com proteinúria.

No nosso estudo com pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca (IC) estágios B e C, acompanhados por 12 meses, a DRC estágios 3 a 5 foi diagnosticada em 50% dos casos e a sua ocorrência se associou a óbito ou hospitalização por descompensação cardíaca em 100% e 65% dos pacientes com IC estágios B e C, respectivamente.³¹ Após os ajustes para os outros fatores prognósticos para IC no período basal, foi observado que a ocorrência de DRC, de maneira independente, aumentou em 3,6 vezes a possibilidade de desfechos desfavoráveis.

É interessante observar que os resultados dos estudos citados acima referentes à ocorrência de risco aumentado de DCV nos pacientes com DRC estágios 1 ou 2 comparativamente aos indivíduos sem doença renal em muito se assemelham à relação da DRC com evolução para TRS. O paralelo entre o impacto da albuminúria como preditor independente de risco CV e renal é impressionante. Até recentemente, admitia-se que a macroalbuminúria era um sinal de lesão glomerular, enquanto a microalbuminúria sinalizava para ocorrência de lesão vascular e nem sempre estava relacionada a comprometimento renal.

Devido a isso, durante muito tempo, a macroalbuminúria foi considerada preditor da IRC, enquanto a microalbuminúria foi utilizada como fator de risco para eventos cardiovasculares. No entanto, atualmente, está evidente que a macroalbuminúria também se associa com os eventos cardiovasculares^{32,33} e a microalbuminúria, por sua vez, identifica os pacientes com DRC de caráter progressivo e que evoluirão para TRS, seja no paciente com diabetes,^{34,35} hipertensão arterial³⁶ ou na população geral.^{19,20,29}

Em suma, a estimativa da FG a partir da creatinina plasmática e a determinação da quantidade de albumina excretada na urina são testes simples, amplamente disponíveis e de altíssima relevância clínica. Deveriam ser realizados regularmente naqueles pacientes com maior probabilidade de desenvolvimento de DRC (diabéticos, hipertensos, idosos, familiares de pacientes em TRS), particularmente nos estágios pré-clínicos da doença (quando a FGe é maior que 60 mL/min/1,73m²), assim como nos pacientes com DCV. São testes interativos e quando utilizados em conjunto, constituem poderoso instrumento propedêutico no diagnóstico e prognóstico da DRC e preditores de desfechos adversos incluindo mortalidade

Marcus Gomes Bastos

*Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF
Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia da UFJF
Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisa em Nefrologia
Departamento de Epidemiologia e Prevenção de Doença Renal da Sociedade
Brasileira de Nefrologia
Editor-chefe do Jornal Brasileiro de Nefrologia*

Adagmar Andriolo

*Universidade Federal de São Paulo
Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*

Gianna Mastroianni Kirsztajn

*Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP
Ambulatório de Glomerulopatias da UNIFESP
Departamento de Epidemiologia e Prevenção de Doença Renal da Sociedade
Brasileira de Nefrologia*

REFERÊNCIAS

1. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R *et al.* The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 2004; 66:1310-4.
2. Mastroianni Kirsztajn G. Renal function markers as prevention tools. *J Bras Nefrol* 2006; 28(Supl.2):48-52.
3. Middleton JP, Pun PH. Hypertension, chronic kidney disease, and the development of cardiovascular risk: a joint primacy. *Kidney Int* 2010; 77:753-5.
4. Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV *et al.* Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis—a position statement from KDOQI and KDIGO. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:915-20.
5. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 2):S1-S246.
6. Lamb EJ, Tomson CR, Roderick PJ. Clinical Sciences Reviews Committee of the Association for Clinical Biochemistry. Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann Clin Biochem* 2005; 42:321-45.
7. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:A0828.
8. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12.
9. Polito MG, Gabriel IC, Silva MS, Nishida SK, Moreira SR, Mastroianni Kirsztajn G. Clearance de iohexol, cistatina C e creatinina séricas como marcadores de função renal em indivíduos normais e pacientes com glomerulopatias. *J Bras Nefrol* 2006; 28:41.
10. McIntyre NJ, Taal MW. How to measure proteinuria? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17:600-3.
11. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline. SIGN Guideline 103. Edinburgh: SIGN, 2008. Available at www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/103/index.html.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. Clinical guideline CG73. London: NICE, 2008. Available at www.nice.org.uk/Guidance/CG73.
13. Tugirimana PL and Delanghe JR. Development of an affordable dye-stained microalbuminuria screening test. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1485-90.
14. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC *et al.*, American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154-69.
15. Canadian Diabetes Association: 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008; 32 (Suppl 1):S126-S133. Available at: <http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf>.
16. Levey AS, Schoolwerth AC, Burrows NR, Williams DE, Stith KR, McClellan W. Comprehensive Public Health Strategies for Preventing the Development, Progression, and Complications of CKD: report of an expert panel convened by the centers for disease control and prevention. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:522-35.
17. Iseki K, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:806-14.
18. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH *et al.*, MRFIT Research group. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1444-52.

19. van der Velde M, Halbesma N, de Charro FT *et al.* Screening for albuminuria identify subjects at increased renal risk. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:852-62.
20. Halbesma N, Brantsma AH, Bakker SJL *et al.*, PREVEND study group. Gender differences in predictors of the decline of renal function in the general population. *Kidney Int* 2008; 74:505-12.
21. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 1988; 32(Suppl 3):S112-S119.
22. 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; 164:659-63.
23. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A *et al.* Relation Between Kidney Function, Proteinuria, and Adverse Outcomes. *JAMA* 2010; 303:423-9.
24. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF *et al.* Prevend study group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2010; 106:1777-82.
25. Go AS, Chertow GM, Fan D, Mc Culloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-305.
26. Hallan S, Astor B, Romundstad S, Aasarod K, Kvenild K, Coresh J. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older *versus* younger individuals. *Arch Intern Med* 2007; 167:2490-6.
27. Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1226-34.
28. Tonelli M, Jose P, Curhan G, Sacks F, Braunwald E, Pfeffer M, CARE trial investigators. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomized trial. *BMJ* 2006; 332:1426-31.
29. Brantsma AH, Bakker SJL, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Cardiovascular and renal outcome in subjects with KDOQI stages 1–3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:3851-8.
30. Foster MC, Hwang S-J, Larson MG *et al.* Cross-classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2007; 167:1386-92.
31. Galil, AGS, Pinheiro HS, Chaoubah A, Costa DMN, Bastos MG. Chronic kidney disease increases cardiovascular unfavourable outcomes in outpatients with heart failure. *BMC Nephrology* 2009; 10:31.
32. Ordonnez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 44:638-42.
33. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q *et al.*, HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421-6.
34. Parving H-H, Oxenboll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. *Acta Endocrinol* 1982; 100:550-5.
35. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311:89-93.
36. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1325-33.