

Utilização da relação albumina/creatinina no diagnóstico de microalbuminúria

Primeira submissão em 24/11/04
Última submissão em 25/01/05
Aceito para publicação em 10/04/05
Publicado em 20/04/05

Diagnostic value of the albumin/creatinine ratio in detecting microalbuminuria

Paula Virgínia Bottini¹; Suzy Helena Afaz²; Sidnei Silveira³; Célia Regina Garlipp⁴

unitermos	resumo
Relação albumina/creatinina	<p>Introdução: A análise de diversos componentes urinários apresenta ampla variação biológica. A fim de se reduzir o impacto desta variabilidade na determinação de microalbuminúria, têm-se utilizado amostras de urina de 24 horas ou de repouso, o que acarreta uma série de inconvenientes e dificuldades para o paciente. Objetivo: Avaliar o desempenho da relação albumina/creatinina em amostras isoladas de urina (MALBCREA) e compará-la com a excreção urinária de albumina (EUA). Material e métodos: Foram analisadas amostras de urina (repouso e isolada) de 97 pacientes. A determinação da albumina urinária foi realizada por nefelometria (BNII – Dade). Creatinina urinária foi dosada através da reação de Jaffé modificada (Hitachi 917 – Roche). A análise da regressão foi utilizada para avaliar a correlação entre os resultados obtidos. O desempenho da relação MALBCREA no diagnóstico de microalbuminúria foi calculado considerando-se o nível de decisão de 30mg/g. Resultados: Entre os pacientes estudados, 33 apresentavam EUA alterada (> 20µg/min). A relação MALBCREA em amostras de urina apresentou correlação altamente significativa com a EUA em amostras de repouso ($r = 0,902$; $p < 0,05$). Estes resultados podem ser comparados através da equação $y = 1,34x + 51,33$, onde $x = \text{EUA}$ e $y = \text{MALBCREA}$. O desempenho da relação albumina/creatinina no diagnóstico de microalbuminúria foi: sensibilidade = 88%, especificidade = 90%, valor preditivo positivo (VPP) = 83%, valor preditivo negativo (VPN) = 93% e eficiência = 90%. Conclusão: Nossos resultados demonstram a validade de se utilizar a relação albumina/creatinina em amostras de urina para o diagnóstico de microalbuminúria.</p>
Microalbuminúria	
Urina isolada	

abstract

key words

Introduction: Urine analysis is affected by the great biological variability for most analytes. Microalbuminuria determination usually requires an overnight or 24-hour urine collection, which can be inconvenient because of its heavy dependence on patient compliance and is frequently unreliable because of errors in collecting the required urine sample. Objective: In this study, we compared the albumin urinary excretion in overnight urine collection and random samples. Material and methods: Ninety-seven patients were evaluated; overnight and second morning samples were analyzed. Urinary albumin and creatinine concentrations were determined by nephelometry (BNII – Dade) and by modified Jaffé method (Hitachi 917 – Roche), respectively. Simple linear regression (least square method) was used to evaluate the correlation between both methods. The accuracy of the albumin to creatinine ratio (ACR) was assessed considering the decision level of 30mg/g. Results: 33 patients had abnormal urinary albumin excretion (UAE > 20µg/min). There was a significant correlation between UAE and ACR ($r = 0.902$, $p < 0.05$). The ACR accuracy was 90%, with sensitivity of 88% and specificity of 90%. Conclusion: This study shows the diagnostic value of the albumin/creatinine ratio in detecting microalbuminuria.

Albumin/creatinine ratio
Microalbuminuria
Random urine sample

1. Médica patologista clínica; supervisora do Serviço de Líquidos Biológicos da Divisão de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/UNICAMP).

2. Farmacêutica do Serviço de Líquidos Biológicos da Divisão de Patologia Clínica do HC/UNICAMP.

3. Técnico de laboratório do Serviço de Líquidos Biológicos da Divisão de Patologia Clínica do HC/UNICAMP.

4. Professora associada do Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Trabalho apresentado no 38º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica, Florianópolis (SC), de 22 a 25 de setembro de 2004.

Introdução

A microalbuminúria foi inicialmente observada em pacientes diabéticos insulino-dependentes e definida como sendo a excreção urinária de pequenas quantidades de albumina, insuficientes para serem detectadas pelos métodos habituais de dosagem de proteínas⁽³⁵⁾, ou seja, uma elevação subclínica da excreção urinária de albumina. Quantitativamente, a definição de microalbuminúria varia com o tipo de amostra coletada e com a forma de expressão dos resultados.

Considera-se microalbuminúria a elevação persistente da excreção urinária de albumina entre 20 e 200µg/min em amostras minutadas de repouso (*overnight*) ou entre 30 e 300mg/24 horas em amostras de urina de 24 horas⁽⁴⁾. Alternativamente podem-se adotar valores de relação albumina/creatinina em amostras isoladas entre 30 e 300mg/g ou 2,5 a 25mg/mmol^(2, 14).

Apesar de ser considerada um marcador precoce de lesão glomerular em indivíduos diabéticos, a microalbuminúria também ocorre em indivíduos não-diabéticos, especialmente em casos de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e em associação com doenças cardiovasculares^(16, 31), e recentemente tem sido considerada um novo fator de risco para aterosclerose^(21, 36). Desta forma, a medida precisa e acurada da excreção urinária de albumina reveste-se de grande importância clínica.

A análise de diversos componentes urinários apresenta ampla variação biológica, podendo exceder 50% em muitos casos⁽³³⁾. Com relação à excreção urinária de albumina, vários estudos têm relatado uma variabilidade intra-individual, com coeficiente de variação de até 162% em pacientes diabéticos e não-diabéticos^(9, 15, 22, 27, 28). A fim de se reduzir o impacto desta variabilidade na determinação de microalbuminúria, têm-se utilizado amostras de urina de 24 horas ou de repouso. Entretanto, este tipo de coleta acarreta uma série de inconvenientes e dificuldades para o paciente, levando a inúmeros erros⁽²⁰⁾.

A escolha da amostra ideal para dosagem de microalbuminúria ainda é controversa, embora vários estudos tenham sugerido que a determinação da relação albumina/creatinina em amostras isoladas seja comparável com os resultados obtidos em amostras minutadas^(3, 6, 17).

Objetivo

O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho da relação albumina/creatinina em amostras isoladas de urina (MALBCREA) e compará-la com a excreção urinária de albumina (EUA).

Material e método

Casuística

Foram estudados 97 pacientes (46 homens e 51 mulheres) com ampla faixa de excreção urinária de proteínas. A faixa etária variou de 6 a 88 anos (média de 47 anos). A indicação para a realização do exame incluiu diabetes *melittus* ($n = 63$), exposição crônica a agrotóxicos ou metais pesados ($n = 11$), avaliação de potencial doador renal ($n = 8$), cardiopatia isquêmica ou hipertensiva ($n = 7$) e outras condições ($n = 8$).

Para cada paciente foram analisadas uma amostra de urina de repouso e uma amostra isolada. A amostra isolada foi recolhida após o término da coleta da urina de repouso, representando a segunda micção da manhã. Para a coleta de urina de repouso o paciente foi orientado a esvaziar a bexiga antes de deitar e, ao levantar, coletar todo o volume urinário, anotando os horários em que foi dormir e em que se levantou.

Métodos

A determinação da albumina urinária foi realizada por nefelometria (BNII – Dade). A creatinina urinária foi dosada através da reação de Jaffé modificada (Hitachi 917 – Roche). Os resultados foram expressos como excreção de albumina por minuto (µg/min) e em relação à creatinina (mg de albumina/g de creatinina).

Análise estatística

A análise da regressão foi utilizada para avaliar a correlação entre os resultados obtidos. O desempenho da relação albumina/creatinina no diagnóstico de microalbuminúria foi calculado considerando-se o nível de decisão de 30mg/g, através da construção de uma tabela 2 x 2 e posterior análise pelo qui-quadrado. O nível de significância foi definido como $\alpha = 0,05$.

Resultados

A excreção urinária de albumina variou de zero a 3.187µg/min, sendo que a relação albumina/creatinina variou de zero a 5.377mg/g. Entre os pacientes estudados, 33 apresentavam excreção urinária de albumina alterada (>20µg/min).

A relação MALBCREA em amostras de urina apresentou correlação altamente significativa com a EUA em amostras de repouso ($r = 0,902$; $p < 0,05$). Estes resultados podem ser comparados através da equação $y = 1,34x + 51,33$, onde $x =$ EUA e $y =$ MALBCREA (Figura).

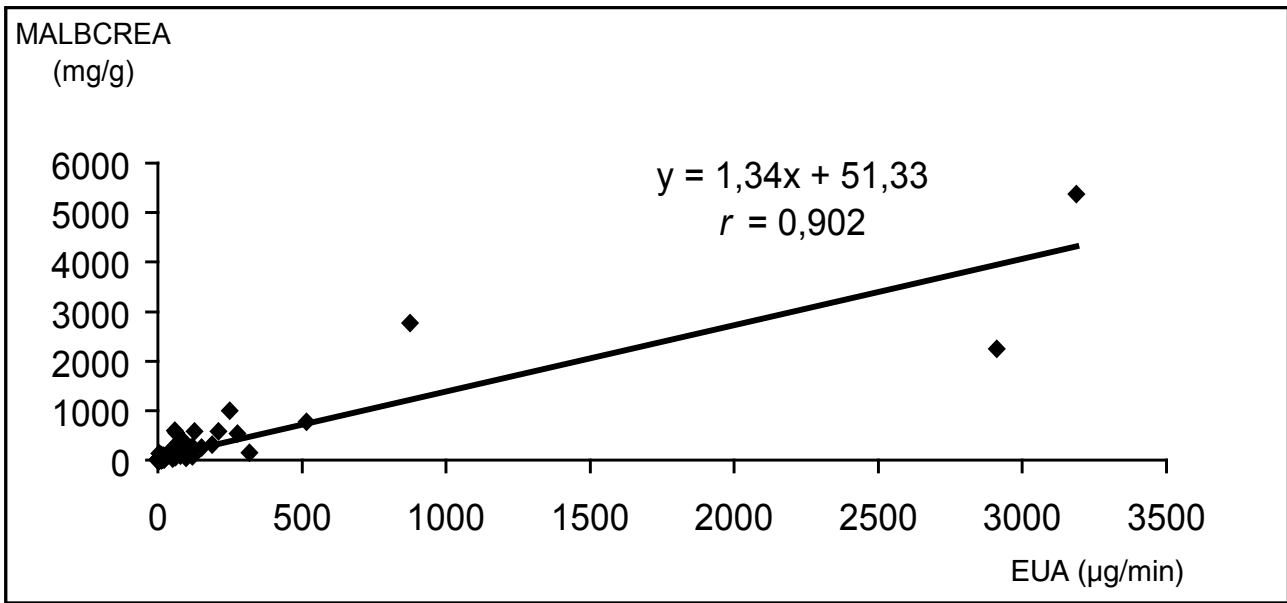


Figura – Relação entre excreção urinária de albumina e relação albumina/creatinina

O desempenho da relação albumina/creatinina no diagnóstico de microalbuminúria foi: sensibilidade = 88%, especificidade = 90%, valor preditivo positivo (VPP) = 83%, valor preditivo negativo (VPN) = 93% e eficiência = 90% ($\chi^2 = 116,4$; $p < 0,05$) (Tabela).

Discussão

Os estudos iniciais sobre o papel da microalbuminúria como fator de risco para nefropatia diabética e doença microvascular foram realizados em amostras de urina de 24 horas ou de repouso^(23, 35), uma vez que existe grande variabilidade intra-individual na taxa de excreção de albumina. Esta variabilidade pode ser causada por infecções do trato urinário, exercícios físicos, ingestão de proteínas, fatores hemodinâmicos e ritmo circadiano no transporte glomerular de macromoléculas^(18, 19). Outros fatores incluem gravidez, doenças agudas e pobre controle metabólico nos indivíduos diabéticos^(7, 25).

A coleta de amostras de urina de 24 horas é um procedimento bastante inconveniente na prática clínica devido a sua grande dependência do grau de colaboração e compreensão por parte do paciente, sendo freqüentemente sujeita a erros^(8, 30). Um estudo realizado por Shaw *et al.* mostrou que 15% a 30% das amostras de urina minutadas tinham que ser rejeitadas devido a erros de coleta⁽³²⁾.

Por mais de 15 anos tem-se procurado uma alternativa viável às coletas de urina minutadas. Recentemente vários autores têm demonstrado a validade da utilização da relação albumina/creatinina como método de triagem para microalbuminúria^(1, 20, 29). Outros estudos também mostraram uma correlação altamente significativa entre a excreção urinária de albumina em amostras minutadas (24 horas ou de repouso) e a primeira urina da manhã^(17, 24, 26).

No presente estudo observamos correlação significativa entre a relação albumina/creatinina em amostras isoladas de urina (segunda micção da manhã) e excreção urinária de albumina em amostras de repouso ($r = 0,902$; $p < 0,01$), resultado bastante semelhante ao obtido por Assadi em comparação com amostras urina de 24 horas e segunda urina da manhã⁽³⁾. Outro estudo sugere que a relação albumina/creatinina é um bom teste de triagem para microalbuminúria, mas não deve ser utilizado como método diagnóstico por apresentar uma taxa de resultados falso-positivos que varia de 11% a 32% e que aumenta progressivamente com a idade, a partir dos 40 anos⁽¹³⁾.

Apesar de um relato detalhado de Koopman *et al.*⁽¹⁹⁾ mostrar uma variabilidade circadiana no clearance renal de

Tabela Desempenho da relação albumina/creatinina

	EUA > 20µg/min	EUA < 20µg/min	Total
MALBCREA > 30mg/g	29	6	35
MALBCREA < 30mg/g	4	58	62
Total	33	64	97

S = 88%; E = 90%; VPP = 83%; VPN = 93%; eficiência = 90% ($\chi^2 = 116,4$; $p < 0,05$).

proteínas em pacientes com síndrome nefrótica, Guder e Hofmann^(11, 12), analisando os mecanismos de excreção glomerular e tubular de proteínas, demonstraram que a análise da segunda urina da manhã fornece o mesmo resultado que amostras de 24 horas, tornando desnecessária a coleta de urina de 24 horas. Da mesma forma, Ginsberg et al.⁽⁸⁾ sugerem a utilização da segunda urina da manhã para análise de proteínas urinárias. Estudos recentes reforçam esta tendência,

evitando assim os inconvenientes e erros decorrentes da coleta de amostras de urina de 24 horas ou de repouso^(5, 34).

Conclusões

Nossos resultados demonstram a validade de se utilizar a relação albumina/creatinina em amostras de urina para o diagnóstico de microalbuminúria.

Referências

1. AHN, C.W. et al. The validity of random urine specimen albumin measurement as a screening test for diabetic nephropathy. *Yonsei Med J*, v. 40, n. 1, p. 40-5, 1999.
2. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care*, v. 27, p. 579-83, suppl. 1, 2004.
3. ASSADI, F. K. Quantification of microalbuminuria using random urine sample. *Pediatr Nephrol*, v. 17, n. 2, p. 107-10, 2002.
4. BAKRIS, G. I. Microalbuminuria: what is it? Why is it important? What should be done about it? *J Clin Hypertens*, v. 3, n. 2, p. 99-102, 2001.
5. BOTTINI, P. V.; RIBEIRO ALVES, M. A. V. F.; GARLIPP, C. R. Electrophoretic pattern of concentrated urine: comparison between 24-hour collection and random samples. *Am J Kidney Dis*, v. 39, n. 1, p. 1-4, 2002.
6. DERHASCHNIG, U. et al. Microalbumin measurement alone or calculation of albumin/creatinine ratio for the screening of hypertension patients. *Nephrol Dial Transplant*, v. 17, p. 81-5, 2002.
7. GIAMPIETRO, O.; CLERICO, A. Microalbuminuria in diabetes: which method to employ, which sample to collect. *J Nucl Med Allied Sci*, v. 34, p. 11-120, 1990.
8. GINSBERG, J. M. et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med*, v. 309, n. 25, p. 1543-46, 1983.
9. GOMES, M. B. et al. Microalbuminuria and associated clinical features among Brazilians with insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Practice*, v. 29, p. 143-7, 1997.
10. GOMES, M. B.; GONÇALVES, M. F. R. Is there a physiological variability for albumin excretion rate? Study in patients with diabetes type I and non-diabetic individuals. *Clin Chem Acta*, v. 304, p. 117-23, 2001.
11. GUDER, W. G.; HOFMANN, W. New strategies in screening urine for exclusion and differentiation of renal diseases by analyzing individual proteins. *Jugoslav Med Biochem*, v. 16, n. 2, p. 69-75, 1997.
12. HOFMANN, W.; GUDER, W. G. The diagnostic program for the analysis of proteinuria. *J Clin Chem Clin Biochem*, v. 27, n. 9, p. 589-600, 1989.
13. HOULIHAN, C. A. et al. Albumin to creatinine ratio: a screening test with limitations. *Am J Kidney Dis*, v. 39, n. 6, p. 1183-9, 2002.
14. ISPAD. *Consensus Guidelines for the management of type I Diabetes Mellitus in children and adolescents*, 2000. Disponível em <http://www.d4pro.com/diabetesguidelines/>. Acesso em: 8 nov, 2004.
15. JOHNSTON, J.; PATERNSON, K. R.; O'REILLY, D. S. T. Estimating urinary albumin excretion rate of diabetic patients in clinical practice. *BMJ*, v. 306, p. 493-4, 1993.
16. KARALLIEDDE, J.; VIBERTI, G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*, v. 17, n. 10, p. 989-93, 2004.
17. KHAWALI, C.; ANDRIOLO, A.; FERREIRA, S. R. G. Comparison of methods for urinary albumin determination in patients with type I diabetes. *Braz J Med Biol Res*, v. 35, n. 3, p. 327-43, 2002.
18. KASSIRER, J. P.; HARRINGTON, J. T. Laboratory evaluation of renal function. In: SCHRIER, R., GOTTSCHALKS, C. W., editors. *Diseases of the kidney*. Boston: Little Brown, 1988. p. 393-441, vol 1.
19. KOOPMAN, M. G. et al. Circadian rhythm in glomerular transport of macromolecules through large pores and shunt pathway. *Kidney Int*, v. 49, p. 1242-9, 1996.
20. LEPORÉ, G. et al. Cost-effectiveness of two screening programs for microalbuminuria in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 25, n. 11, p. 2103-4, 2002.
21. MANN, J. F.; VI, Q. I.; GERSTEIN, H. C. Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease. *Kidney Int*, v. 66, suppl. 92, p. S59-62, 2004.
22. MATHIESEN, E. R. et al. Prevalence of microalbuminuria in children with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, v. 29, p. 640-3, 1986.
23. MATTOCK, M. B. et al. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes*, v. 41, n. 6, p. 736-41, 1992.
24. MEINHARDT, U. et al. Microalbuminuria in diabetes mellitus: efficacy of a new screening method in comparison with timed overnight urine collection. *J Diabetes Complications*, v. 17, n. 5, p. 254-7, 2003.
25. MOGENSEN, C. E. et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care*, v. 18, p. 572-81, 1995.
26. MUNDET TUDURI, X. et al. Albumin to creatinine ratio as a diagnostic tool for type 2 diabetic nephropathy. *Med Clin (Barc)*, v. 116, n. 19, p. 732-3, 2001.

27. ROWE, D.J.F.; BAGGA, H.; BETTS, P.B. Normal variation in rate of albumin to creatinine ratios in overnight and daytime urine collection in non-diabetic children. *Br Med J*, v. 291, p. 693-4, 1984.
28. SALARDI, S. et al. Microalbuminuria in diabetic children and adolescents. Relationship with puberty and growth hormone. *Acta Paediatr Scand*, v. 79, p. 437-43, 1990.
29. SCHULTZ, C. J. et al. Risk of nephropathy can be detected before the onset of microalbuminuria during the early years after diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care*, v. 23, p. 1811-5, 2000.
30. SCHWAB, S.J. et al. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med*, v. 147, p. 943-4, 1987.
31. SEGURA, J.; CAMPOS, C.; RUILOPE, L. M. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. *Kidney Int*, v. 66, p. S45-9, suppl. 92, 2004.
32. SHAW, A. B.; RISDON P.; LEWIS-JACKSON, J. D. Protein-creatinine index and albuminuria in assessment of proteinuria. *Br Med J*, v. 287, p. 929-32, 1983.
33. SHIHAB, J. K.; SCHWARTZ, R. P.; PUGIA, M. J. Decreasing the variability observed in urine analysis. *Ann Clin Lab Sci*, v. 31, n. 1, p. 99-102, 2001.
34. UMBREIT, A.; WIEDEMANN, G. Determination of urinary protein fractions. A comparison with different electrophoretic methods and quantitatively determined protein concentrations. *Clinica Chimica Acta*, v. 297, n. 1-2, p. 136-72, 2000.
35. VIBERTI, G. C. et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetics. *Lancet*, v. 1, p. 1430-2, 1982.
36. YOKOYAMA, H. et al. Subclinical atherosclerosis is increased in type 2 diabetic patients with microalbuminuria evaluated by intima-media thickness and pulse wave velocity. *Kidney Int*, v. 66, n. 1, p. 448-54, 2004.

Endereço para correspondência

Paula V. Bottini
Divisão de Patologia Clínica do HC/UNICAMP
Cidade Universitária Zeferino Vaz
Caixa Postal 6142
CEP 13083-888 – Campinas-SP
Tel.: (19) 3788-7539
Fax: (19) 3788-7510
e-mail: paula@hc.unicamp.br