

## Relação proteína/creatinina na urina versus proteinúria de 24 horas na avaliação de nefrite lúpica

Urinary protein/creatinine ratio versus 24-hour proteinuria in the evaluation of lupus nephritis

### Autores

Grace Tamara  
Moscoso Solorzano<sup>1</sup>  
Marcus Vinicius  
Madureira e Silva<sup>1</sup>  
Sílvia Regina Moreira<sup>2</sup>  
Sonia Kiyomi Nishida<sup>3</sup>  
Gianna Mastroianni  
Kirsztajn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Setor de Glomerulopatias da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

<sup>2</sup>Laboratório Central do Hospital do Rim.

<sup>3</sup>Laboratório de Glomerulopatias e Imunopatologia Renal do Setor de Glomerulopatias da UNIFESP.

Data de submissão: 29/10/2011

Data de aprovação: 28/11/2011

### Correspondência para:

Gianna Mastroianni  
Kirsztajn  
Setor de Glomerulopatias,  
Disciplina de Nefrologia,  
UNIFESP-EPM  
Rua Botucatu, 740  
São Paulo – SP – Brasil  
CEP 04023-900  
E-mail: gianna@nefro.epm.br

O referido estudo foi realizado na UNIFESP.

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

### RESUMO

**Introdução:** Tem-se defendido a utilização do índice urinário proteína e creatinina em substituição à determinação de proteinúria de 24 horas para acompanhamento de doenças glomerulares, considerando-se as vantagens de maior facilidade na coleta e o menor custo. Entretanto, há dúvidas quanto à pertinência de usar este índice tanto numa avaliação isolada como no seguimento de pacientes com nefrite lúpica. **Objetivo:** Avaliar as determinações de proteinúria de 24 horas e proteinúria em amostra isolada de urina, fazendo a correção pela creatinina urinária, relação proteinúria/creatininúria, em indivíduos com nefrite lúpica. **Métodos:** Determinações de proteinúria de 24 horas e relação proteinúria/creatininúria por métodos convencionais (Pirogalol automatizado para proteinúria e picrato alcalino para creatinina). **Resultados:** Foram comparadas 78 amostras de urina de 41 pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, segundo os critérios da Associação Americana de Reumatologia, com nefrite lúpica, constatando-se uma boa correlação entre proteinúria de 24 horas e relação proteinúria/creatininúria ( $r = 0,9010$  e  $r^2 = 0,813$ ). Não se observou, entretanto, uma boa correlação entre proteinúria em amostra isolada (sem correção pela creatinina urinária) *versus* aquela de 24 horas ( $r = 0,635$  e  $r^2 = 0,403$ ) ou *versus* relação proteinúria/creatininúria ( $r = 0,754$  e  $r^2 = 0,569$ ). **Conclusão:** Os marcadores de proteinúria de 24 horas e relação proteinúria/creatininúria isoladamente mostraram-se úteis no acompanhamento de cada caso. Porém, observou-se que os seus valores absolutos são diferentes, não possibilitando a substituição de um pelo outro ao longo do seguimento, particularmente quando este resultado é usado para definição de atividade da doença. Se necessário,

### ABSTRACT

**Introduction:** The urinary protein/creatinine ratio has been used instead of 24-hour proteinuria in Nephrology practice for the follow-up of glomerular diseases, considering the advantages of collection and the low cost. However, there are still doubts as to its applicability both for an isolated evaluation and for the follow-up of patients with lupus nephritis. **Objective:** To evaluate 24-hour proteinuria determinations and random urine samples, performing urinary creatinine correction and urinary protein/creatinine ratio in subjects with lupus nephritis. **Methods:** 24-hour proteinuria and urinary protein/creatinine ratio were determined by conventional methods (automated Pyrogallol for proteinuria and alkaline picrate for creatinine). **Results:** Seventy-eight urine samples of 41 patients diagnosed with systemic lupus erythematosus, according to the American Rheumatology Association, with lupus nephritis, were analyzed, and a good correlation between 24-hour proteinuria and urinary protein/creatinine ratio ( $r = 0.9010$  and  $r^2 = 0.813$ ) was observed. However, a poor correlation between random proteinuria (without creatinine correction) *versus* 24-hour proteinuria ( $r = 0.635$  and  $r^2 = 0.403$ ) or *versus* urinary protein/creatinine ratio ( $r = 0.754$  and  $r^2 = 0.569$ ) was seen. **Conclusion:** 24-hour proteinuria and urinary protein/creatinine ratio were useful in the follow-up of each case. However, we observed that the absolute values were different, which did not allow the replacement of one for the other during follow-up, especially when this result is used to define the activity of the disease. Based on these results,

sugere-se um período de intersecção (duas a três determinações pelos dois métodos) para mudança de um para outro e escolha de um único marcador preferencial para seguimento da proteinúria.

**Palavras-chave:** Nefrite Lúpica. Proteinúria. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Testes Diagnósticos de Rotina.

we suggest a period of intersection from one to the other (two to three determinations by both methods), and the choice of one marker for proteinuria follow-up, if necessary.

**Keywords:** Lupus Nephritis. Proteinuria. Lupus Erythematosus, Systemic. Diagnostic Tests, Routine.

## INTRODUÇÃO

A quantificação da proteinúria é um teste de grande valor na avaliação das doenças renais, constituindo-se em marcador diagnóstico e prognóstico, além de ser fundamental no acompanhamento do tratamento das glomerulopatias.

O padrão-ouro é a determinação da proteinúria na urina de 24 horas (P24h), devido à grande variação na concentração da proteína urinária durante ao longo do dia – por motivos diversos –, impossibilitando a dosagem em amostra isolada.

Vale salientar, entretanto, que a determinação da P24h está associada a algumas dificuldades, como a aderência do paciente a uma coleta adequada e o manuseio desse material em laboratório.

Tem-se, portanto, nos últimos anos, defendido a utilização da relação proteína/creatinina (Relação P/C) na amostra isolada de urina como um exame adequado para quantificação da proteinúria.<sup>1</sup> Já foi mostrado que a Relação P/C é um método acurado e confiável para estimar proteína na urina em gestantes, pacientes transplantados renais e com nefropatia diabética, assim como em crianças.<sup>2-6</sup> Há dúvidas, no entanto, quanto à pertinência em utilizar este índice tanto na avaliação isolada como no seguimento de pacientes com nefrite lúpica.

No presente estudo, foram avaliadas as determinações de P24h e de amostra isolada de urina, fazendo a correção pela creatinina urinária, pela Relação P/C,

em pacientes com nefrite lúpica, com vistas a avaliar a possibilidade de que esse segundo exame substitua o primeiro no acompanhamento de tais pacientes.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados 41 pacientes do Ambulatório de Glomerulopatias da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) com lúpus eritematoso sistêmico, segundo os critérios da Associação Americana de Reumatologia. Todos tinham diagnóstico clínico-laboratorial de nefrite lúpica; oito não fizeram biópsia (seis pacientes) ou o material foi inadequado (dois pacientes); os demais tinham nefrite lúpica classificada de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) nas classes III (3), IV (18), V (11) e VI (1). Uma paciente realizou duas biópsias renais ao longo do seguimento (a primeira revelou classe V e a segunda, IV, sendo aqui contabilizada como classe V). Outras características da população estudada podem ser vistas na Tabela 1.

Os pacientes colheram urina de 24 horas para exames e, na entrega deste material ao laboratório, fizeram coleta de uma amostra adicional de urina isolada.

Para a determinação da P24h e da proteinúria em amostra isolada de urina, utilizou-se o método de Pirogalol automatizado; a creatinina urinária foi dosada pelo método do Picrato alcalino. Além dos exames deste protocolo, os pacientes colheram os exames para avaliação de sua doença de uso rotineiro no serviço.

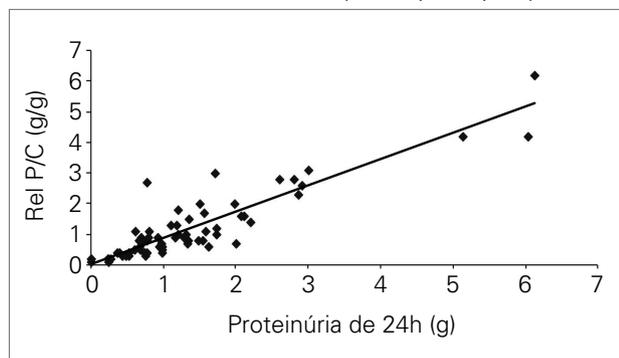
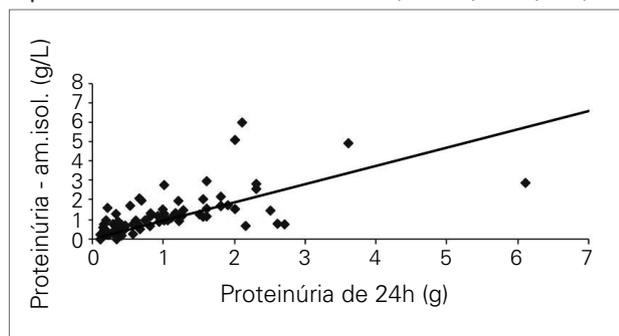
**Tabela 1**

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE LÚPUS E COMORBIDADES DOS PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA

Características	Média	n	Mínimo-Máximo
Idade	48 anos		18 a 78 anos
Sexo (F/M)		36/5	
Cor de pele	Branca	27	
	Parda	9	
	Negra	5	
Nº de critérios diagnósticos para LES	Média 6		4 a 9
Tempo de diagnóstico	Média 9,2 anos		2 meses a 26 anos
<i>Diabetes mellitus</i> associado		2	
Hipertensão arterial		26	

**Tabela 2** VALORES MÍNIMOS, MÁXIMOS, MEDIANOS E MÉDIOS DE PROTEINÚRIA (EM AMOSTRA ISOLADA DE URINA, COM E SEM CORREÇÃO PELA CREATININA, E DE 24 HORAS) EM 78 EXAMES

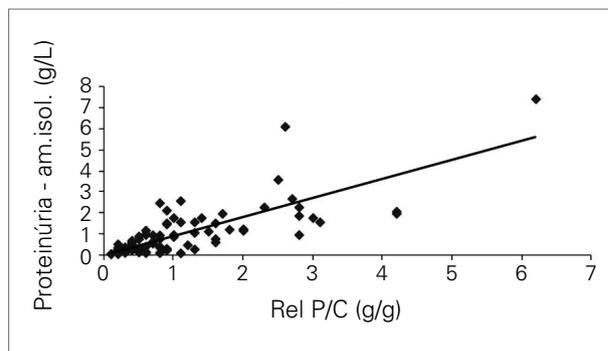
Proteinúria	Mediana	Mínimo	Máximo	Média
Proteinúria (amostra isolada, g/L)	0,8	0,1	7,4	1,1
Relação proteína/creatinina (amostra isolada de urina, g/g)	0,8	0,1	6,2	2,9
Proteinúria de 24 horas (g)	1,0	0,0	6,1	2,4

**Gráfico 1.** Correlação entre a determinação da proteinúria de 24 horas e a relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina (n = 78, r = 0,901).**Gráfico 2.** Correlação entre a proteinúria de 24 horas e a proteinúria em amostra isolada (n = 78, r = 0,635).

## RESULTADOS

Os pacientes com nefrite lúpica tinham creatinina sérica mediana de 1,0 mg/dL (mínimo: 0,7; máximo: 4,7 mg/dL). Os valores de proteinúria são apresentados na Tabela 2.

Foram comparadas 78 amostras de urina de pacientes com nefrite lúpica, constatando-se uma boa correlação entre P24h e Relação P/C ( $r = 0,901$  e  $r^2 = 0,813$ , Gráfico 1). Na comparação dos valores da proteinúria em amostra isolada com a P24h ( $r = 0,635$  e  $r^2 = 0,403$ , Gráfico 2) e com a Relação P/C ( $r = 0,754$  e  $r^2 = 0,569$ , Gráfico 3), a correlação entre as variáveis foi inferior.

**Gráfico 3.** Correlação entre a proteinúria em amostra isolada e a relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina (n = 78, r = 0,754).

## DISCUSSÃO

É preciso ter em mente que a determinação da P24h permanece como padrão-ouro para diagnóstico de doenças proteinúricas e é o parâmetro usualmente utilizado nas definições sindrômicas em doenças glomerulares. Já a Relação P/C em amostra isolada de urina é um exame simples, fácil de ser realizado, de baixo custo, que dispensa coleta cronometrada de urina e que pode ser feito em qualquer horário do dia, embora existam controvérsias em relação à melhor amostra. Foram considerados como empecilhos comuns à utilização deste exame a falta de conhecimento sobre sua aplicabilidade e, do ponto de vista prático, a inexistência, com considerável frequência, de codificação específica em laboratórios clínicos, para facilitar a sua realização, quando solicitado pelos médicos.

Embora seja difícil para os nefrologistas entenderem a dificuldade em se fornecer um exame, que depende apenas da divisão do resultado da dosagem de proteína em uma amostra de urina pelo resultado da creatinina naquela amostra, utilizando a mesma unidade de medida, aparentemente inexistiu-se em boa parte dos laboratórios nacionais uma forma de receber o pagamento por tal exame, por não constar como tal nas listas de exames realizados pelos convênios. Pelo fato deste argumento ser frequentemente

utilizado como justificativa, pode-se juntar à divulgação da sua importância, algumas medidas simples e que, ao longo do tempo, podem facilitar a disponibilização deste exame. Os autores acreditam que o contato pessoal do médico assistente com o colega patologista clínico, que se encontra no laboratório de sua confiança; a repetição das solicitações de determinação da relação proteína/creatinina, em função da necessidade de contar com este exame; e, numa primeira fase, a solicitação adicional das dosagens separadamente de proteína e de creatinina na amostra isolada de urina (juntamente com o pedido da relação proteína/creatinina, com uma observação de que se deseja o cálculo desta relação), a título de colaboração, para facilitar cobranças aos pagadores desses exames, possam contribuir para a inclusão do mesmo na rotina dos laboratórios. Vale ressaltar, para fins de interpretação dos resultados, que os valores de tal marcador utilizados em definição de resposta a tratamento, por exemplo, são similares aos utilizados para a P24h, sendo considerados normais resultados entre zero e 0,2 ou 0,3 g/g.<sup>2</sup>

No presente estudo, observou-se ótima correlação entre os valores da P24h e da Relação P/C em amostra isolada nos pacientes com nefrite lúpica, em concordância com estudos previamente realizados em outros subgrupos (gestantes, transplantados renais e diabéticos com nefropatia).<sup>2-4,6</sup> Por exemplo, Khan *et al.*<sup>6</sup> constataram uma excelente correlação ( $r = 0,96$ ,  $p < 0,001$ ) em pacientes com doenças renais, entre os dois parâmetros, e não tão boa com proteinúria em amostra isolada sem correção pela creatinina urinária (0,52), cujo uso pode determinar erros na interpretação da proteinúria no contexto clínico.

No grupo com nefrite lúpica avaliado, pode-se dizer que cada marcador isoladamente mostrou-se útil na determinação da proteinúria. Vale ressaltar, entretanto, que os valores absolutos dos dois exames em cada caso foram diferentes, não possibilitando a substituição de um pelo outro ao longo do seguimento, particularmente quando este resultado for

utilizado para definição de atividade de doença e, em particular, de uma doença glomerular tão polimorfa como a nefrite lúpica.

Em função disso, sugere-se que, se for necessária a substituição de um exame pelo outro no acompanhamento de um determinado paciente, haja um período de intersecção (duas a três determinações pelos dois métodos), antes de tal mudança.

Por fim, deve-se ressaltar que a coleta isolada da amostra isolada de urina para determinação da Relação P/C tem vantagens no que se refere à facilidade, confiabilidade, precisão, rapidez diagnóstica, e poderia ter aplicabilidade como marcador preferencial em subgrupos de indivíduos que têm maiores dificuldades para coletar corretamente urina ao longo de 24 horas, como crianças, idosos e portadores de retardo mental; ou ainda quando tal coleta é incompatível às atividades profissionais do paciente, em caso de recusa à realização desse exame ou da suspeita de falta de aderência.

## REFERÊNCIAS

1. Mastroianni Kirsztajn G, Pereira AB. The clinical pathology laboratory and the screening of renal diseases. *J Bras Nefrol* 2007;29:13-7.
2. Morales JV, Vaisbich MH, Heilberg IP, Mastroianni Kirsztajn G, Barros EJJ. Urine random samples versus 24-hour collections their role in clinical practice. *J Bras Nefrol* 2006;28:33-40.
3. Ramos JGL, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YLS, Barros EG. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy* 1999;18:209-18.
4. Ruggenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein: creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *British Med J* 1998;316:504-9.
5. Mastroianni Kirsztajn G. Proteinuria: mais do que um simples exame. *J Bras Patol Med Lab* 2010;46:168-9.
6. Khan DA, Ahmad TM, Qureshil AH, Halim A, Ahmad M, Afzal S. Assessment of proteinuria by using protein: creatinine index in random urine sample. *J Pak Med Assoc* 2005;55:428-31.