

Avaliação e metas do tratamento da proteinúria

Evaluation and treatment of proteinuria

Renata de Souza Mendes¹, Rachel Bregman²

RESUMO

A presença de proteinúria é um achado indicativo de comprometimento renal. Está presente no estágio inicial da doença renal antes de o comprometimento da função poder ser detectado. A perda de função renal é diretamente relacionada à quantidade de proteinúria e, quando associada à hipertensão arterial e/ou *diabetes mellitus*, agrava o prognóstico da doença renal. Atualmente, tem sido também apontada como possível biomarcador de doença cardiovascular. De maneira geral, pacientes com proteinúria apresentam maior risco de morte. Este artigo abordará a importância clínica da proteinúria, como investigá-la em pacientes considerados de risco para doença renal e como tratá-la.

PALAVRAS-CHAVE

Doença renal crônica, proteinúria, microalbuminúria, risco cardiovascular.

ABSTRACT

Proteinuria is a marker of kidney disease. It is present since early stages of renal disease and occurs before renal function reduction. The decrease of glomerular filtration rate is directly associated to the amount of proteinuria and, when associated to hypertension and/or *diabetes mellitus*, led to a worst prognosis of the progression of renal disease. Recently it has also been pointed as a biomarker for cardiovascular disease. Proteinuria also predicts mortality in the general population. This article reviews the clinical importance of proteinuria, how to investigate it in patients at risk for chronic kidney disease and how to treat it.

KEYWORDS

Chronic kidney disease, proteinuria, microalbuminuria, cardiovascular risk.

DEFINIÇÕES: MICROALBUMINÚRIA E MACROALBUMINÚRIA

Em indivíduos normais, proteínas de baixo peso molecular e uma pequena quantidade de albumina são filtradas pelo glomérulo e são totalmente reabsorvidas no túbulo contornado proximal¹. Algumas dessas (incluindo a albumina) podem ser excretadas em pequenas quantidades na urina e não são detectadas pelo exame de urina simples de fita (EAS/urina tipo I), mas apenas por métodos cromatográficos. Assim, considera-se normal uma excreção diária de proteína de até 300 mg/dia ou, se ajustada pela creatinina, de 200 mg/g². Quanto à albumina, sua excre-

ção normal não ultrapassa 20 mg/dia. Quando a excreção de albumina se encontra na faixa de 30-300 mg/dia, é chamada de *microalbuminúria*, ou seja, presença de pequena quantidade anormal de albumina na urina. Essa alteração apresenta especial interesse em pacientes portadores de *diabetes mellitus* (DM), pois a sua presença é um marcador de nefropatia incipiente. Em indivíduos não diabéticos é também um marcador precoce de doença renal e se associa a maior risco de doença cardiovascular (DCV). Valores superiores a 300 mg/dia são chamados de proteinúria ou *macroalbuminúria*. Nesse nível, o exame de fita já detecta a eliminação anormal de proteína³.

Recebido: 23/7/2010 Aceito: 14/8/2010

1 Médica nefrologista do Ambulatório de Doença Renal Crônica da disciplina de Nefrologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ).

2 Professora adjunta da disciplina de Nefrologia, Coordenadora do Ambulatório de Doença Renal Crônica do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ. Correspondência para: Rachel Bregman. Rua Soares Cabral, 66/402, Laranjeiras – 22240-070 – Rio de Janeiro, RJ. E-mail: bregman@terra.com.br

A fisiopatologia da perda de albumina pela urina ainda é motivo de estudos. A teoria mais conhecida é a que responsabiliza o aumento da pressão intraglomerular, com conseqüente hiperfiltração glomerular, que pode ocorrer também devido à hipertensão arterial sistêmica⁴. A perda de albumina pela membrana do capilar glomerular pode representar, ainda, manifestação de anormalidade endotelial glomerular, ou generalizada^{3,5-7}.

PESQUISA DE MICROALBUMINÚRIA

O KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*)⁸ recomenda que indivíduos com risco de desenvolver doença renal crônica (DRC) devem ser investigados para proteinúria rotineiramente. São eles: portadores de hipertensão arterial, DM, doenças autoimune, indivíduos com história familiar de doença renal e indivíduos com mais de 60 anos. A investigação para doença renal deve incluir:

- função renal – por meio da dosagem da creatinina sérica para estimar a filtração glomerular (FG), mediante as equações do Cockcroft-Gault ou do MDRD simplificada⁹;
- análise do sedimento urinário para pesquisa de proteína, hemácias e leucócitos na urina;
- mensuração da proteinúria.

MEDIDA DA MICROALBUMINÚRIA

Atualmente, utiliza-se a relação urinária albumina (mg)/creatinina (g) em amostra de urina para o diagnóstico da proteinúria. A microalbuminúria é considerada presente quando os valores se encontram entre 30-300 mg/g. A dosagem deve ser feita apenas em pacientes estáveis em tratamento ambulatorial sem complicações agudas como insuficiência cardíaca descompensada e infecções, entre outras, uma vez que elas podem ocasionar ou exacerbar *transitoriamente* a albuminúria. Se a primeira medida de microalbuminúria for positiva, ela deve ser repetida; se positiva novamente, indica-se o tratamento; se negativa, repete-se mais uma dosagem, se positiva trata-se e, se negativa, repete em um ano. As dosagens para diagnóstico não devem exceder um período de três meses entre elas.

MEDIDA DE PROTEINÚRIA OU MACROALBUMINÚRIA

Uma vez identificada a presença de proteinúria no exame de urina, preconiza-se a dosagem em amostra de urina (Figura 1). Essa avaliação é realizada por meio da relação proteína (mg)/creatinina (g) (Figura 2), que apresenta uma excelente correlação com a proteinúria medida em urina de 24 horas¹⁰. A primeira urina da manhã é a mais indicada, no entanto o exame pode ser realizado em qualquer amostra¹¹. É considerado normal valor até 200 mg/g, o que é equivalente a 200 mg nas 24 horas.

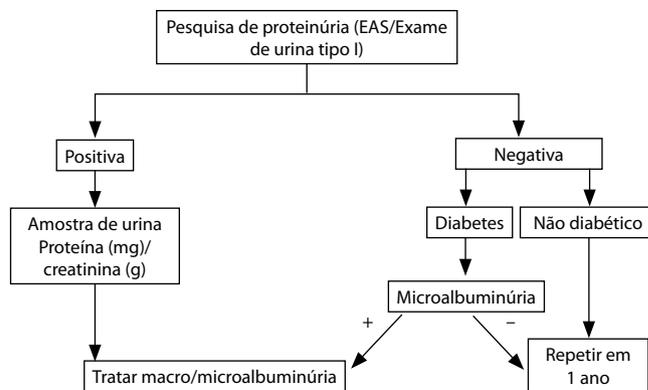


Figura 1. Pesquisa de proteinúria.

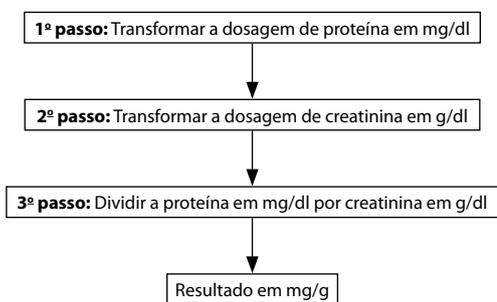


Figura 2. Cálculo da proteinúria em amostra de urina.

Exemplos:

Proteína	Creatinina	Proteína/Creatinina
1) 0,06 g/l = 60 mg/l = 6 mg/dl	48 mg/dl = 0,048 g/dl	6/0,048 = 125 mg/g creat
2) 0,12 g/l = 120 mg/l = 12 mg/dl	48 mg/dl = 0,048 g/dl	12/0,048 = 250 mg/g creat
3) 1,8 g/l = 1.800 mg/l = 180 mg/dl	48 mg/dl = 0,048 g/dl	180/0,048 = 3.750 mg/g creat = 3,75 g/g creat

MICROALBUMINÚRIA E RISCO CARDIOVASCULAR

A microalbuminúria tem sido apontada como marcador de risco cardiovascular¹² na população em geral. Associa-se também a maior mortalidade independentemente da função renal e de outros fatores de risco tradicionais para DCV¹³.

METAS DO CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL DO PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Inúmeros estudos demonstraram que o controle da hipertensão arterial reduz a velocidade de progressão da DRC em indivíduos diabéticos e não diabéticos¹⁴⁻¹⁷. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) ou os bloqueadores do receptor da angiotensina (BRAs) são as drogas de primeira escolha para tratamento da hipertensão nessa população, incluindo aqueles com doença avançada¹⁵. A recomendação atual é que a pressão arterial seja menor que 130/80 mmHg em todos os pacientes

e sistólica < 130 mmHg se a proteinúria for maior que 1.000 mg/g¹⁶. Uma diminuição inicial na FG pode ocorrer com o uso dessas drogas, não havendo necessidade de suspendê-las. O tratamento da hipertensão arterial em portadores de DRC nos que não atingem as metas pressóricas com o uso de IECAs e/ou BRAs deve seguir a mesma orientação da população geral.

REDUÇÃO DA PROTEINÚRIA

A redução da proteinúria se associa diretamente com progressão mais lenta da DRC. A terapia associada com IECA e BRA pode ser mais efetiva do que o uso isolado de um deles¹⁸. Estudos em pacientes com DM sugerem que a espironolactona teria um efeito adicional no tratamento da proteinúria quando associada a IECA ou BRA (Figura 3)¹⁹. Ressaltamos que nesses casos a monitorização do potássio sérico deve ser realizada com frequência e o risco de hipercalemia é potencialmente maior em portadores de DM²⁰.

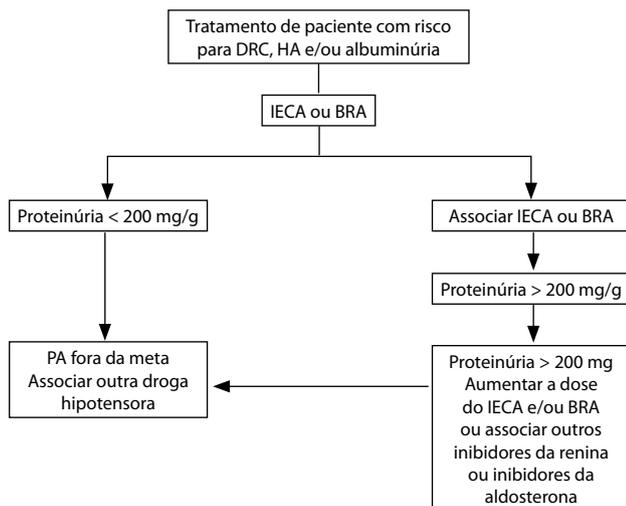


Figura 3. Tratamento da proteinúria.

Uma vez que essa droga tem sido apontada como apresentando efeitos benéficos em desfechos cardiovasculares, seu uso pode ser benéfico em portadores de DRC. Na tabela 1, apresentamos algumas ações indicadas para minimizar os efeitos da hipercalemia.

Tabela 1. Ações para minimizar os efeitos colaterais dos inibidores de mineralocorticoides

1. Não iniciar a droga se $K > 5,5$ mEq/l
2. Utilizar associação com IECA e/ou BRA em pacientes que persistem com proteinúria > 1 g/24 h
3. Iniciar com doses baixas
4. Monitorar o K sérico semanalmente após início da droga
5. Restringir o potássio da dieta
6. Não associar diurético poupador de potássio
7. Utilizar diuréticos de alça para controle do K sérico

PROTEINÚRIA E DESFECHOS CLÍNICOS

A presença de proteinúria, independentemente do estágio da DRC, implica pior prognóstico, sendo um fator de risco independente³; a sua redução resulta em menor declínio da FG^{15,17,21}, bem como se associa a uma redução de eventos cardiovasculares de 15% a 37%²². Recente metanálise evidenciou que a função renal e albuminúria se associaram a todas as causas de mortalidade e causas cardiovasculares de forma independente. A associação entre albuminúria e mortalidade foi linear¹³.

Em conclusão, a albuminúria deve ser investigada em pacientes com risco de desenvolver doença renal. Considera-se microalbuminúria com indicação de tratamento sempre que o valor desta for superior a 30 mg/g de creatinina e, na impossibilidade da pesquisa de microalbuminúria ou na presença de macroalbuminúria (200 mg/g de creatinina), seu tratamento é imperativo.

REFERÊNCIAS

1. Russo LM, Sandoval RM, McKee M, Osicka TM, Collins AB, Brown D, *et al.* The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int.* 2007;71(6):504-13.
2. Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. [Chronic kidney diseases: common and harmful, but also preventable and treatable]. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(2):248-53.
3. Guh JY. Proteinuria versus albuminuria in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2010;15(Suppl 2):53-6.
4. Volpe M, Cosentino F, Ruilope LM. Is it time to measure microalbuminuria in hypertension? *J Hypertens.* 2003;21(7):1213-20.
5. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia.* 1989;32(4):219-26.
6. Clausen P, Jensen JS, Jensen G, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation.* 2001;103(14):1869-74.
7. Jensen JS. Renal and systemic transvascular albumin leakage in severe atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15(9):1324-9.
8. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
9. Nobrega AM, Gomes CP, Lemos CC, Bregman R. Is it possible to use modification of diet in renal disease (MDRD) equation in a Brazilian population? *J Nephrol.* 2006;19(2):196-9.
10. Ginsberg J, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med.* 1983;309:1543-6.
11. Witte EC, Lambers Heerspink HJ, De Zeeuw D, Bakker SJ, De Jong PE, Gansevoort R. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(2):436-43.
12. Brosius FC 3rd, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, *et al.* Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: Developed in Collaboration With the National Kidney Foundation. *Hypertension.* 2006;48(4):751-5.
13. Matsushita K, Van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, De Jong PE, *et al.* Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-81.
14. Hill GS. Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(3):266-70.
15. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, *et al.* Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med.* 2006;354(2):131-40.
16. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.

17. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, *et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-9.
18. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008;148(1):30-48.
19. Bomback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(2):199-211.
20. Jain AK, Weir MA. A combination of telmisartan and ramipril increased renal outcomes in vascular disease or diabetes. *ACP J Club.* 2008;149(6):7.
21. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, *et al.* Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2004;351(19):1952-61.
22. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, *et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):851-60.