

JOSÉ VANILDO MORALES

**ÍNDICE PROTEÍNA/CREATININA EM
AMOSTRA DE URINA EM PACIENTES ADULTOS
COM GLOMERULOPATIA E DIFERENTES NÍVEIS
DE FUNÇÃO RENAL**

Porto Alegre

2002

JOSÉ VANILDO MORALES

**ÍNDICE PROTEÍNA/CREATININA EM
AMOSTRA DE URINA EM PACIENTES ADULTOS
COM GLOMERULOPATIA E DIFERENTES NÍVEIS
DE FUNÇÃO RENAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Nefrologia.

Orientador: Prof. Dr. Elvino José Guardão Barros

Porto Alegre

2002

M828i Morales, José Vanildo

Índice proteína/creatinina em amostra de urina em pacientes adultos com glomerulopatia e diferentes níveis de função renal / José Vanildo Morales ; orient. Elvino José Guardão de Barros. – 2002. 99 f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas : Nefrologia, Porto Alegre, 2002.

1. Glomerulonefrite 2. Creatinina : Urina 3. Proteinúria 4. Rim : Fisiopatologia I. Barros, Elvino José Guardão de II. Título.

NLM: WJ 353

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

DEDICATÓRIAS

*À minha esposa Eliana e aos meus
filhos Márcio, Renata e Daniela pela
compreensão e estímulo.*

À minha avó Zulmira (in memorium)

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar meus agradecimentos a todos os que contribuíram para a elaboração dessa tese, em particular,

- ao Prof. Dr. Elvino José Guardão Barros, pela orientação segura e dedicada para a realização deste trabalho;
- aos Prof. e colegas do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo incentivo e constante apoio;
- ao Acadêmico Raimar Weber pela eficiente colaboração na coleta de dados e na organização dos dados;
- aos Drs.: Alexandre Vaz Musatto, Álvaro Paiva Neto, Carlo F. Faccin, Leandro Moura, Marcelo Louzado e Maria Stella Dornelles pela eficiente colaboração na coleta dos dados;
- ao Prof. Dr. Mário Wagner pela inestimável colaboração na análise estatística, na elaboração do artigo científico e apresentação desta tese;
- Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo incentivo e apoio financeiro.

SUMÁRIO

<u>LISTA DE ABREVIATURAS</u>	7
<u>LISTA DE TABELAS</u>	8
<u>1 INTRODUÇÃO</u>	9
<u>1.1 MECANISMOS FISIOLÓGICOS E FISIOPATOLÓGICOS DA EXCREÇÃO URINÁRIA DE PROTEÍNAS</u>	10
<u>1.2 MECANISMOS DA PROTEINÚRIA PATOLÓGICA</u>	13
<u>1.2.1 Aumento da permeabilidade glomerular – as glomerulopatias</u>	14
<u>1.2.2 Diminuição da reabsorção tubular – as tubulopatias</u>	15
<u>1.2.3 Proteinúria devida à presença de proteínas anormais no plasma</u>	15
<u>1.3 MEDIDA DA PROTEINÚRIA</u>	16
<u>1.3.1 Estudos sobre a validade do IPC para estimar a proteinúria</u>	18
<u>1.3.2 Importância da proteinúria em glomerulopatias</u>	20
<u>1.4 CREATININA URINÁRIA</u>	23
<u>1.5 ÍNDICE PROTEÍNA/CREATININA (IPC) EM AMOSTRA DE URINA</u>	26
<u>1.5.1 Índice proteína/creatinina em amostra de urina em crianças com glomerulopatia</u>	27

<u>1.5.2</u> <i>Índice proteína/creatinina em amostra de urina em gestantes</i>	27
<u>1.5.3</u> <i>Índice proteína/creatinina em amostras de urina em pacientes diversos</i>	28
<u>1.5.4</u> <i>Índice proteína/creatinina em amostra de urina em pacientes com diferentes níveis de função renal</i>	29
<u>2 OBJETIVOS</u>	31
<u>2.1 GERAL</u>	31
<u>2.2 ESPECÍFICOS</u>	31
<u>3 REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO</u>	33
4 ARTIGO: <i>IS MORNING URINARY PROTEIN/CREATININE RATIO A RELIABLE ESTIMATOR OF 24-HOUR PROTEINURIA IN PATIENTS WITH GLOMERULONEPHRITIS IN DIFFERENT LEVELS OF RENAL FUNCTION?</i>	42
5 ARTIGO: <i>O ÍNDICE PROTEÍNA/CREATININA EM AMOSTRA MATINAL DE URINA ESTIMA CORRETAMENTE A PROTEINÚRIA DE 24 HORAS EM PACIENTES COM GLOMERULONEFRITE E DIFERENTES NÍVEIS DE FUNÇÃO RENAL?</i>	66
ANEXOS	90

LISTA DE ABREVIATURAS

μg	-	microgramas
Å	-	Angstrom
DCE	-	depuração da creatinina endógena
FG	-	filtração glomerular
IgA	-	imunoglobulina A
IgG	-	imunoglobulina G
IPC	-	índice proteína/creatinina em amostra de urina
ml/min	-	mililitros/minuto
Prot 24h	-	proteinúria de 24 horas
r	-	coeficiente de correlação
Se	-	sensibilidade
Sp	-	especificidade

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Índice proteína/creatinina em amostra de urina: estudos em pacientes com função renal normal	16
Tabela 2 - Índice proteína/creatinina em amostra de urina: estudos que não avaliaram a influência da função renal sobre o desempenho do teste	17
Tabela 3 - Índice proteína/creatinina em amostra de urina: estudos que avaliaram a influência da função renal sobre o desempenho do teste	17
Tabela 4 - Resposta ao tratamento com drogas imunossupressoras em pacientes adultos com síndrome nefrótica	19
Tabela 5 - Redução mensal da filtração glomerular (FG) em diversos níveis de proteinúria	21

1 INTRODUÇÃO

A medida da excreção urinária de proteínas tem importância como método diagnóstico, como indicador de prognóstico e, em diferentes situações clínicas, é também o método mais eficaz para acompanhar a resposta às intervenções terapêuticas.

No passado, a proteinúria era considerada apenas um indicador de severidade da lesão renal, mas atualmente sabe-se que as proteínas filtradas através do capilar glomerular constituem-se em fator de agressão e desempenham um importante papel na progressão das nefropatias (REMUZZI e BERTANI, 1990; EDDY *et al.*, 1991; REMUZZI, 1995). Em pacientes diabéticos insulino-dependentes, a albuminúria inicial se correlaciona com a redução posterior da filtração glomerular (ROSSING *et al.*, 1993). Em glomerulopatias primárias ou secundárias, quanto maior for a excreção urinária de proteínas mais rápida será a redução da função renal (APERLOO *et al.*, 1994). As intervenções terapêuticas utilizadas para reduzir a proteinúria diminuem a velocidade de progressão das nefropatias (APERLOO *et al.*, 1994; CAMERON, 1998).

A proteinúria tem sido amplamente usada como teste de rastreamento para identificação de indivíduos potencialmente nefropatas, sendo utilizadas, para este propósito, fitas reagentes de imersão. Esse método é semiquantitativo e apresenta muitos resultados falsos positivos e falsos negativos. Idealmente, os testes positivos devem ser confirmados pela dosagem das proteínas em urina de 24 horas. Entretanto, essa

quantificação pode ser inconveniente para a maioria dos pacientes ambulatoriais, além de estar sujeita a erros na coleta de urina (SCHWAB, 1987; BOLER, 1987).

Sessoms *et al.*, Shaw *et al.* e Ginsberg *et al.*, em 1983, foram os primeiros autores a utilizar o índice proteína/creatinina (IPC), em amostra de urina, para estimar a proteinúria de 24 horas (Prot 24h). Posteriormente, vários estudos utilizaram o método, mas poucos examinaram sistematicamente a sensibilidade e especificidade da razão proteína:creatinina ou definiram os níveis ótimos de detecção em pacientes com glomerulopatia e diferentes níveis de função renal e proteinúria (IYER *et al.*, 1991).

Nos estudos iniciais, a comparação entre a proteinúria de 24 horas e o IPC foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Pearson. Mais recentemente, Quadri *et al.* (1994) e Saudan *et al.* (1997) verificaram a concordância entre o IPC e a Prot 24 h em gestantes, ao fazer uso do método de comparação entre duas variáveis proposto por Bland e Altman (1986, 1995).

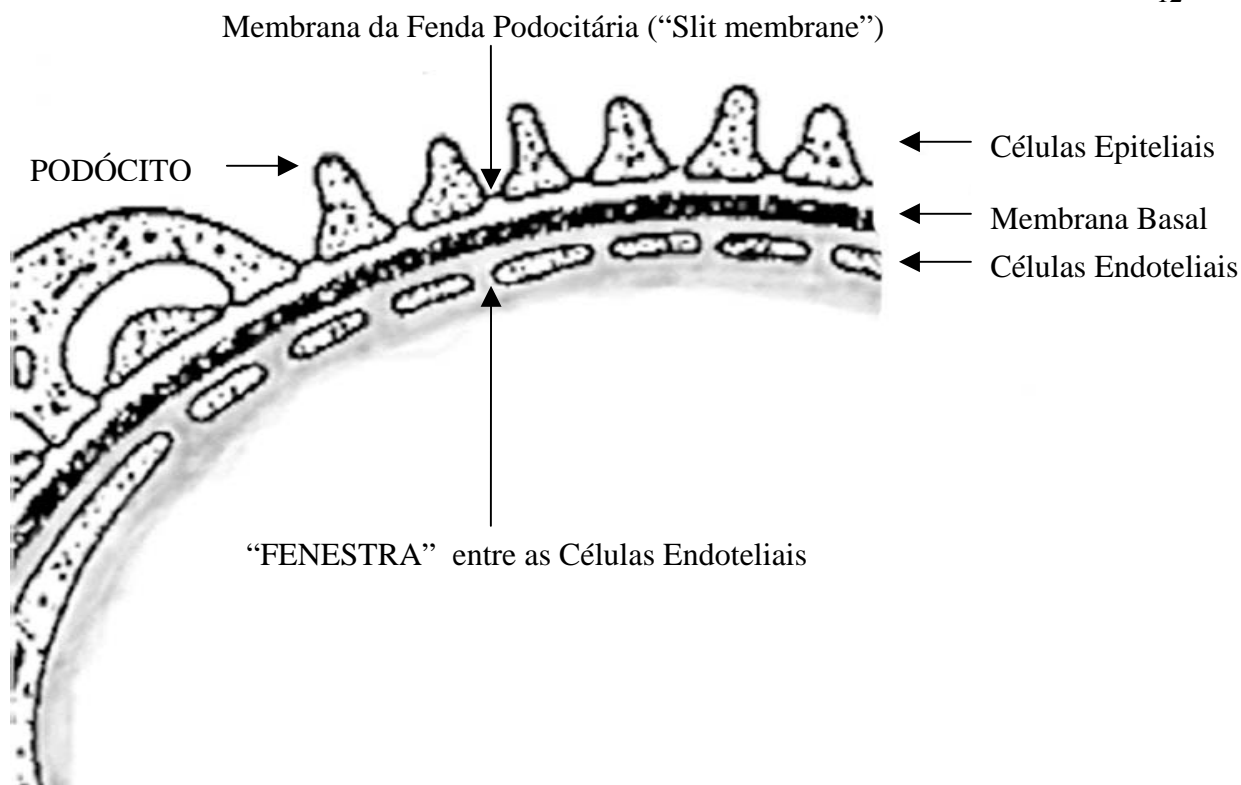
Os pacientes com glomerulopatia se apresentam com diferentes níveis de proteinúria e muitos têm redução da função renal. Nesses pacientes, o IPC tem sido estudado de forma pouco clara e em número insuficiente de pacientes.

1.1 Mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos da excreção urinária de proteínas

Os glomérulos desempenham uma função essencial, que é a de gerar um ultrafiltrado de plasma, etapa inicial do processo de formação de urina. Aproximadamente 180 litros de ultrafiltrado glomerular são formados a cada dia. Antes de atravessar o capilar glomerular, esta grande quantidade de fluido contém aproximadamente 11.000 a 14.000 g de proteínas, enquanto que, em condições normais, a excreção urinária de proteínas em 24

horas é inferior a 0,2-0,3g (CAMERON, 1998; KASISKE, 2000; GLASSOCK, 2001). É essencial que os glomérulos funcionem como filtros quase perfeitos em termos de retenção de proteínas, sendo essa conservação necessária para a regulação da pressão oncótica, da coagulação e de outros processos vitais. Em indivíduos normais, essa pequena quantidade de proteínas que chega ao filtrado glomerular é quase totalmente reabsorvida pelos túbulos.

A parede glomerular é composta de três camadas perfeitamente identificadas pela microscopia eletrônica (Figura 1): (1) camada de células endoteliais; (2) membrana basal e (3) camada de células epiteliais. A primeira barreira à passagem das proteínas é a camada de células endoteliais. Ao contrário de outros capilares do organismo, ela apresenta grandes aberturas ou *fenestras*, cujo diâmetro pode chegar a várias centenas de angstroms (Å), sendo incapaz de discriminar as macromoléculas pelo seu tamanho (LAFAYETTE *et al.*, 1997; ZATZ, 2000; KASISKE e KEANE, 2000). A membrana basal glomerular é a segunda camada a oferecer resistência à filtração das macromoléculas. Esta camada não contém elementos celulares, sendo um arranjo complexo de colágeno, proteoglicanos e outras moléculas. Finalmente, a camada de células epiteliais, com os *podócitos* e seus prolongamentos – as *pedicelas* –, não representa obstáculo importante à passagem das macromoléculas; no entanto, os espaços vazios entre as pedicelas são cobertos por uma membrana muito delicada denominada de *slit membrane*, que é a última e mais eficiente barreira à filtração de macromoléculas (KASISKE e KEANE, 2000; ZATZ, 2000).



**Figura 1 - Representação esquemática da parede glomerular normal
(Adaptada, Maria Ohlson, 2002)**

O mecanismo pelo qual a parede do capilar glomerular retém as macromoléculas tem sido estudado desde a década de 50. A importância do tamanho da macromolécula foi o primeiro fator pesquisado. A maioria das macromoléculas com raio superior a 50\AA não atravessa a barreira capilar normal. Chang *et al.* (1975) demonstraram que resistência à passagem de proteínas pelo glomérulo não se deve somente ao tamanho da molécula, mas também às suas cargas elétricas (CHANG, 1975). A magnitude de filtração das macromoléculas é reduzida quando a elas são adicionados radicais negativos. As proteínas circulantes, como a albumina, se comportam como poliânions no pH do organismo. Essas experiências demonstraram a existência de uma verdadeira barreira eletrostática na parede glomerular que é capaz de repelir substâncias aniônicas como a albumina. As três camadas que compõem o capilar glomerular são intensamente negativas. Diversas substâncias existentes nessas camadas (ácido siálico, heparan sulfato e sialoglicoproteínas) são

responsáveis por essa eletronegatividade. Como a albumina é carregada negativamente, apenas quantidades muito pequenas dessa proteína conseguem atravessar a barreira glomerular normal.

A albumina tem um peso molecular de aproximadamente 65.000 Daltons e, em condições normais, apenas uma pequena quantidade dessa proteína atravessa a barreira glomerular. Proteínas com pesos moleculares menores do que 20.000 Daltons atravessam facilmente o capilar glomerular mas a maior parte são eficientemente reabsorvidas por endocitose nos túbulos proximais. A essas proteínas de origem plasmática junta-se uma mucoproteína secretada no túbulo distal, a proteína de Tamm-Horsfall (GLASSOCK, 2001). Assim a urina final é composta de aproximadamente 40% de albumina, 40% de proteína de Tamm-Horsfall e 20% por IgA, IgG e cadeias leves κ e λ .

1.2 Mecanismos da proteinúria patológica

Um aumento persistente na excreção urinária de proteínas é, em princípio, patológica; a maioria das doenças renais apresenta algum grau de proteinúria. Os estudos publicados na literatura aceitam como valores patológicos uma Prot 24 h entre 0,15 e 0,30g (CATTRAN *et al.* 1999; CAMERON, 1998; KASISKE *et al.*, 2000; GLASSOCK *et al.*, 2001).

Quando a excreção urinária de proteínas for maior do que 3,50g/1,73m²/dia, tem-se o que se denomina *proteinúria maciça* ou *proteinúria nefrótica*, que quase sempre está associada a hipoalbuminemia, hipercolesterolemia, aumento da coagulação sangüínea e instabilidade hemodinâmica (CAMERON, 1998; KASISKE, 2000; GLASSOCK 2001).

São três os mecanismos básicos da proteinúria patológica: (1) aumento da permeabilidade glomerular; (2) diminuição da reabsorção tubular; e (3) presença de proteínas anormais na circulação (LAFAYETTE *et al.*, 1997).

1.2.1 Aumento da permeabilidade glomerular – as glomerulopatias

O aumento da permeabilidade glomerular é a causa mais comum de proteinúria, podendo ocorrer por disfunção do sistema de poros da parede capilar, por perda de cargas eletronegativas do glomérulo ou pela combinação destes dois fatores. Neste mecanismo, a proteína predominante é a albumina.

O conhecimento sobre a proteinúria produzida por aumento da permeabilidade glomerular é derivada de estudos em animais e humanos (MICHAEL, 1970; CHANG, 1975). A proteinúria ocorre na síndrome nefrótica por diversas glomerulopatias primárias e na nefropatia diabética. Apesar da presença anômala das macromoléculas, a proteína predominante é a albumina. Esse tipo de proteinúria é chamado de ***não seletiva***, uma vez que, nesses pacientes, a parede glomerular não discrimina com eficiência entre proteínas de alto e baixo peso molecular.

Em um estudo experimental feito por Michael *et al.* (1970), foi comprovado que a perda de cargas eletronegativas da parede capilar facilita a passagem de albumina para a urina. Em algumas glomerulopatias, há perda ou redução desse componente eletronegativo e, nestas condições, a albumina atravessa mais facilmente a barreira glomerular. Quando predomina a filtração de albumina, a proteinúria é considerada ***seletiva***. Em algumas glomerulopatias, os dois mecanismos ocorrem simultaneamente.

1.2.2 Diminuição da reabsorção tubular – as tubulopatias

Os túbulos são capazes de reabsorver a maior parte das proteínas normalmente filtradas pelo glomérulo. Quando ocorre um defeito no sistema de reabsorção, tem-se uma proteinúria de origem tubular. Nesse tipo de proteinúria, predomina a excreção de proteínas de baixo peso molecular, como a β_2 -microglobulina, as quais migram na região α e β da eletroforese. A β_2 -microglobulina pode ser medida por radioensaio. Embora seja um sensível indicador de dano tubular, ela é instável com o pH urinário normal (5,0 a 6,5) e, mesmo após aumento do pH para 7,0, pode haver degradação, com resultados falsos negativos. Menos do que 0,4 μ g/l de β_2 -microglobulina é excretada em condições normais, mas esse valor pode ser muitas vezes maior na presença de dano tubular ou em glomerulopatias com alterações tubulointersticiais (CAMERON, 1998). As lisossomas aumentam quando houver dano tubular proximal; sua excreção normal é menor do 10 μ g/mg de creatinina (BARRATT, 1983). Outras proteínas, como a α_1 -microglobulina e a proteína carreadora do retinol, têm sido utilizadas como marcadores de dano tubular (CAMERON, 1998). As proteinúrias tubulares são de intensidade leve ou moderada e geralmente apresentam limites entre 0,2 e 2,0 g em 24 horas (GLASSOCK, 2001).

1.2.3 Proteinúria devida à presença de proteínas anormais no plasma

O exemplo típico desse tipo de proteinúria é o mieloma múltiplo, no qual há uma produção anormal de certos tipos de imunoglobulinas. As células tumorais não produzem um anticorpo completo, apenas determinada região da sua molécula. Em razão de seu tamanho reduzido esses fragmentos de anticorpos, conhecidos como proteínas de Bence-

Jones, são facilmente filtrados pelos glomérulos. Quando a quantidade dessas proteínas anormais exceder a capacidade de reabsorção tubular, haverá uma proteinúria patológica com padrão característico na eletroforese. Outros exemplos desse tipo de proteinúria incluem hemoglobínúria, mioglobínúria e fragmentos de imunoglobina (cadeias leves, monoclonais).

1.3 Medida da proteinúria

A excreção urinária de proteínas é rotineiramente utilizada no diagnóstico inicial e no acompanhamento dos pacientes com diversas doenças renais. Existem três maneiras de medir a proteinúria: (1) fitas reagentes; (2) proteinúria de 24 horas; e (3) índice proteína/creatinina em amostra de urina.

O uso de fitas reagentes de imersão (*dipstick*) é a maneira mais simples e rápida para detectar uma proteinúria patológica. Esse teste, semiquantitativo, é realizado em uma amostra de urina e estima grosseiramente quantidades de albumina superiores a 20mg/dl (GLASSOCK, 2001). Tal método é 3 a 5 vezes mais sensível para o diagnóstico de albuminúria do que para o das imunoglobulinas, não sendo capaz de identificar proteínas de cadeias leves como a proteína de Bence Jones. Embora seja um bom teste de rastreamento, ele apenas detecta concentrações anormais de proteínas na urina, não sendo útil para avaliar os efeitos de intervenções terapêuticas nem para controlar a progressão das doenças renais. O uso de fitas reagentes produz resultados falsos positivos em diversas situações, como em urina muito concentrada e alcalina ou em urina com pigmentos e compostos de amônia. Resultados falsos negativos podem ocorrer quando a urina for muito diluída.

A medida da proteína em urina de 24 horas, além de ser o principal teste quantitativo, é também considerada como padrão-ouro. O método utiliza a precipitação das proteínas pelo ácido tricloracético ou ácido sulfossalicílico. A quantificação das proteínas com o ácido sulfossalicílico é realizada adicionando-o a uma alíquota de urina. Mede-se a turbidez com um fotômetro e, após, faz-se a comparação com testes-padrão. Esse método é mais sensível para a medida de albumina do que de globulinas (GLASSOCK, 2001). A maioria dos indivíduos normais apresentarão uma excreção de proteína menor do que 0,2g em 24 horas (LAFAYETTE *et al.*, 1997). Muitos autores consideram os limites da proteinúria patológica entre os valores de 0,15 a 0,3 g em 24 horas (CAMERON, 1998; CATTRAN *et al.*, 1999; KASISKE *et al.*, 2000; GLASSOCK *et al.*, 2001). Este é o teste mais utilizado como método diagnóstico e prognóstico e para avaliar o resultado de intervenções terapêuticas. A coleta de urina durante 24 horas é inconveniente em crianças e idosos e quando houver necessidade de medidas repetidas. Os erros de coleta são freqüentes, podendo ocorrer em 15% a 30% dos casos (SHAW *et al.*, 1983). Devido a esses problemas, têm-se procurado outras alternativas confiáveis para estimar a proteinúria.

Sessoms *et al.*, Shaw *et al.* e Ginsberg *et al.* (1983) foram os primeiros pesquisadores que utilizaram a razão proteína/creatinina em amostras de urina como um método alternativo para estimar a proteinúria de 24 horas. Posteriormente, vários estudos foram feitos em crianças e adultos com síndrome nefrótica (ABITOL, 1990; YOSHIMOTO, 1990; IYER, 1991; SATO, 1996), em transplantados renais (KRISHNA, 1987; DYSON, 1992; STEINHAUSLIN, 1995) e em gestantes (BOLER, 1987; COMBS, 1991; QUADRI, 1994; ROBERT, 1997, SAUDAN, 1997; RAMOS, 1998; RAMOS *et al.*, 1999). Nas Tabelas 1, 2 e 3, são apresentados os principais estudos sobre o IPC em diferentes situações clínicas.

1.3.1 Estudos sobre a validade do IPC para estimar a proteinúria

Nas Tabelas 1, 2 e 3 apresenta-se um sumário dos principais estudos sobre o IPC em amostra de urina, em várias situações, salientando o tipo de análise estatística realizada e a preocupação do autor em avaliar a influência da função renal sobre o desempenho do teste. Os estudos iniciais usaram o coeficiente de correlação linear para avaliar a concordância entre a Prot 24 h e o IPC. Posteriormente, a análise foi enriquecida com a avaliação do desempenho do teste com o uso da sensibilidade e especificidade. Após 1994, três estudos (QUADRI *et al.*, 1994; SAUDAN *et al.*, 1997; CHITALIA *et al.*, 2001) utilizaram o método de Bland e Altman (1986, 1995) para avaliar a concordância entre os dois métodos, sendo a precisão avaliada pelos limites da concordância e/ou pelo coeficiente de correlação da concordância (LIN e TORBECK, 1998).

Tabela 1 – Índice proteína/creatinina em amostra de urina: estudos em pacientes com função renal normal

Autores (ano)	Tipo de paciente (n)	Tipo de análise	
Abitol <i>et al.</i> (1990) ^A	Crianças (64)	r	Se Sp
Yoshimoto <i>et al.</i> (1990)	Crianças (44)	r	
Iyer <i>et al.</i> (1991)	Crianças (100)	r	Se Sp
Chahar <i>et al.</i> (1992)	Crianças (50)	r	
Ramos <i>et al.</i> (1999)	Gestantes (47)	r	Se Sp

r = coeficiente de correlação; Se = sensibilidade; Sp = especificidade.

Tabela 2 – Índice proteína/creatinina em amostra de urina: estudos que não consideraram a influência da função renal sobre o desempenho do teste

Autores (ano)	Tipo de paciente (n)	Tipo de análise
Ginsberg <i>et al.</i> (1983)	Diversos (46)	r
Shaw <i>et al.</i> (1983)	Diversos (81)	r
Schwab <i>et al.</i> (1987)	Diversos (101)	r
Boler <i>et al.</i> (1987)	Gestantes (86)	r
Lemann <i>et al.</i> (1987)	Diversos (112)	r
Combs <i>et al.</i> (1991)	Gestantes (134)	r Se Sp
Dyson <i>et al.</i> (1992)	Transplante renal (148)	r Se Sp
Quadri <i>et al.</i> (1994)	Gestantes (34)	r Se Sp BA
Steinhauslin <i>et al.</i> (1995)	Transplante renal (133)	r Se Sp
Robert <i>et al.</i> (1997)	Gestantes (71)	r Se Sp
Saudan <i>et al.</i> (1997)	Gestantes (100)	r Se Sp BA
Chitalia <i>et al.</i> (2001)	Glomerulonefrite (170)	r Se Sp BA

r = coeficiente de correlação; Se = sensibilidade; Sp = especificidade; BA = técnica de Bland & Altman.

Tabela 3 – Índice proteína/creatinina em amostra de urina: estudos que avaliaram a influência da função renal sobre o desempenho do teste

Autores (ano)	Tipo de paciente (n)	Tipo de análise
Kristal <i>et al.</i> (1988)	Diversos (51)	r
Siwach <i>et al.</i> (1990)	Diversos (40)	r
Tunala <i>et al.</i> (2000)	Glomerulonefrite (30)	r

r = coeficiente de correlação.

1.5.2 Importância da proteinúria em glomerulopatias

Os pacientes com glomerulopatia se apresentam para o nefrologista sob a forma de uma das quatro síndromes: (1) síndrome nefrótica; (2) alterações urinárias assintomáticas (proteinúria não nefrótica com ou sem hematúria); (3) glomerulonefrite rapidamente progressiva; e (4) síndrome nefrítica aguda. As três primeiras síndromes representam aproximadamente 90% dos casos, em pacientes adultos atendidos em ambulatório específico para pacientes com glomerulopatia (MORALES, 1998); nessas síndromes, a medida da proteinúria é fundamental para avaliar a gravidade, a progressão da doença renal e o efeito de intervenções terapêuticas.

A maioria dos pacientes com síndrome nefrótica, após uma avaliação clínica, laboratorial e histopatológica inicial, utilizam, por períodos prolongados, alguma droga imunossupressora (corticóide, ciclofosfamida, clorambucil, azatioprina e ciclosporina) isolada ou em combinação. A resposta a essas intervenções é avaliada mensalmente durante o primeiro ano. Após, os intervalos das avaliações clínicas e laboratoriais dependem da resposta clínica e da patologia básica.

A Tabela 4 mostra as possíveis respostas ao tratamento com o uso de imunossupressores em pacientes adultos com síndrome nefrótica, com base, principalmente, na dosagem das proteínas urinárias. Todos os estudos concordam em adotar um valor superior a $3,5\text{g}/24\text{h}/1,73\text{m}^2$ para caracterizar uma proteinúria nefrótica em pacientes adultos. Entretanto, não existe consenso sobre o valor da proteinúria para caracterizar uma “resposta total” nos pacientes sob intervenção terapêutica. Bakir *et al.* (1996) utilizaram o nível de $0,1\text{g}/24\text{h}$. Já Ponticelli *et al.* (1999) e Alexopoulos *et al.* (2001) usaram os níveis de $0,2$ e $0,25\text{g}/24\text{h}$, respectivamente. Os demais estudos (AGARWAL, 1993; CATTRAN, 1999; BURGESS, 1999) consideraram o valor de

0,3g/24h como adequado para caracterizar “resposta total” nos pacientes que utilizaram drogas imunossupressoras.

Tabela 4 – Resposta ao tratamento com imunossupressores em pacientes adultos com síndrome nefrótica

Tipo de resposta	Caracterização clínica e laboratorial
Total	Desaparecimento do edema, normalização dos níveis séricos da albumina, colesterol e triglicerídeos Proteinúria de 24h \leq 0,3g*
Parcial	Desaparecimento do edema, normalização dos níveis séricos da albumina, colesterol e triglicerídeos Proteinúria de 24h $>$ 0,3 e $<$ 3,5g*
Sem resposta	Persistência do edema, persistência da hipoalbuminemia, colesterol e triglicerídeos elevados Proteinúria de 24h \geq 3,5g*

* Proteinúria corrigida para $1,73\text{m}^2$ de superfície corporal.

Em pacientes com alterações urinárias assintomáticas (proteinúria patológica não nefrótica com ou sem hematúria), a tendência de progressão a longo prazo não depende do diagnóstico histológico inicial, mas da existência dos seguintes fatores: (1) hipertensão arterial; (2) glicemia; (3) dislipidemia; (4) obesidade; (5) função renal inicial; e (6) nível da proteinúria (MALLICK *et al.*, 1987; ROSSING *et al.*, 1993; IBELS *et al.*, 1994; REMUZZI, 1995; GANSEVOORT *et al.*, 1997; JERUMS *et al.*, 1997; RUGGENENTI *et al.*, 1998). Nesses pacientes, o controle rigoroso de todos os fatores de progressão é essencial na preservação da função renal.

A maioria dos pacientes com glomerulonefrite rapidamente progressiva, após serem tratados na fase aguda com drogas imunossupressoras, apresentarão perda da função renal com seqüela mais ou menos importante. Posteriormente, eles serão avaliados regularmente de 6 a 12 vezes ao ano por períodos prolongados, sendo os pacientes submetidos a intervenções terapêuticas e dietéticas no sentido de diminuir a progressão para insuficiência renal terminal. Também nesse grupo de pacientes, a medida da proteinúria é fundamental como indicador de prognóstico.

Nos pacientes com glomerulopatia, independentemente da apresentação clínica inicial, os tratamentos que reduzem a proteinúria são eficientes em prevenir a progressão para insuficiência renal (APERLOO *et al.*, 1994). No entanto, as glomerulopatias que se apresentam com proteinúrias maiores do que 3,5g/24h, e sem tendência a serem reduzidas com o uso de drogas apropriadas, tendem a evoluir para insuficiência renal crônica (MALLICK *et al.*, 1987; IBELS *et al.*, 1994; JERUMS *et al.*, 1997; GANSEVOORT *et al.*, 1997).

A importância do nível de proteinúria na piora da função renal tem sido descrita por vários autores. Em 1997, o Grupo Italiano de Estudos Epidemiológicos em Nefrologia estudou 352 pacientes com glomerulopatia. De acordo com o grau de proteinúria que apresentavam, os pacientes foram divididos em dois grupos: (1) pacientes com proteinúria inferior a 3g/24h e (2) pacientes com proteinúria \geq 3g/24h. A redução mensal na filtração glomerular foi 2,6 vezes menor nos pacientes do primeiro grupo (REIN STUDY, 1997).

Ruggenti *et al.* (1998) também observaram uma relação direta entre a redução mensal da filtração glomerular e a magnitude da proteinúria. Os pacientes foram classificados em quatro grupos de acordo com o grau de proteinúria (g/24 horas): (1) \leq 1,0; (2) 1,0 – 2,5; (3) 2,5 – 4,0; e (4) \geq 4,0. A redução mensal da filtração glomerular para cada nível de proteinúria pode ser vista na Tabela 5. Pode-se dizer que a redução

anual da função renal respectiva nesses pacientes seria aproximadamente: 2, 4, 7, 26 ml/min.

Tabela 5 – Redução mensal da filtração glomerular (FG) em diversos níveis de proteinúria

Proteinúria 24h (g)	Redução da FG em ml/min/mês
≤ 1,0	0,13 ± 0,27
1,0 a 2,5	0,31 ± 0,19
2,5 a 4,0	0,61 ± 0,26
≥ 4,0	2,19 ± 1,03

Fonte: RUGGENENTI P *et al.*, 1998.

1.4 Creatinina urinária

A creatina sintetizada no fígado é transportada aos músculos, onde é depositada sob a forma de creatina-fosfato e, então, transformada em creatinina por desidratação não enzimática. A massa muscular contribui com 98% ou 100g para o *pool* da creatina. As carnes da dieta são outra fonte de creatina, contribuindo com 600 a 800 mg nas 24 horas, embora apenas 1,6% desta quantidade seja transformada em creatinina a cada dia (CAMERON, 1998). Em pacientes que não comem carne por várias semanas, pode haver redução de 10% a 20% na excreção urinária de creatinina (EDWARDS *et al.*, 1969) e um discreto aumento após a ingestão de carnes cozidas (JACOBSEN *et al.*, 1979). A creatinina plasmática, por não estar ligada a proteínas, é totalmente filtrada. A excreção urinária

depende basicamente da creatinina filtrada pelos glomérulos e de uma pequena quantidade secretada pelos túbulos renais (CAMERON, 1998).

Reabsorção tubular de creatinina é incomum, mas pode ocorrer em pacientes com baixo fluxo urinário e em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (BROD *et al.*, 1948; MILLER *et al.*, 1952; LEVINSKY *et al.*, 1959). Em pacientes com nefropatia diabética, a excreção renal é menor talvez por redução da geração de creatinina (SARNAK e LEVEY, 2001). Diversas drogas podem reduzir a secreção tubular de creatinina. As mais estudadas são a cimetidina (BURGESS *et al.*, 1982) e o trimetoprim (BERG, 1989). A quantidade de creatinina excretada na urina é independente do volume urinário, e apenas discretamente aumentada pelo exercício físico.

A quantidade de creatinina excretada na urina de 24 horas está diretamente relacionada à massa muscular do paciente, sendo menor em mulheres e pacientes idosos e maior em homens e pacientes mais jovens (KAMPMANN *et al.*, 1974; FORBES e BRUINING, 1976; DONADIO *et al.*, 1997). Kampmann descreve os seguintes valores para a creatininúria de 24 horas, corrigida para idade e sexo: entre 20 e 50 anos, a excreção urinária para homens é de 18,5 a 25 mg/kg/dia e, para as mulheres, de 16,5 a 22,4 mg/kg/dia; para pacientes com idade entre 50 e 70 anos, a excreção em homens é de 15,7 a 20,2 mg/kg/dia e, nas mulheres, entre 11,8 a 16,1 mg/kg/dia.

O efeito da proteinúria na excreção renal da creatinina é controverso. Brod e Sirota (1948) relatam aumento de até 100% na filtração glomerular e na excreção de creatinina em pacientes com proteinúria maciça. Essa observação foi confirmada posteriormente por outros estudos (BERLYNE *et al.*, 1965; SHEMESH *et al.*, 1985). Estes autores sugerem que, em pacientes com glomerulopatia, as substâncias com raio menor do que 20Å atravessam mais facilmente a barreira do capilar glomerular. Como a creatinina tem um raio de aproximadamente 3Å, a sua filtração estaria muito aumentada. Outros estudos, no

entanto, não confirmaram tal observação (RAPOPORT e HUSDAN, 1968; HILTON *et al.*, 1969).

Em indivíduos com filtração glomerular maior do que 80 ml/min/1,73m², a secreção tubular é responsável por 5% a 10% da creatinina excretada na urina (LAFAYETTE *et al.*, 1997). A secreção tubular aumenta quando a filtração glomerular estiver entre 40 e 80 ml/min/1,73m² e atinge valores ainda maiores quando for inferior a 40 ml/min/1,73m² (SHEMESH *et al.*, 1985). Estudos prévios em humanos e animais relataram uma redução da excreção renal de creatinina à medida que a filtração glomerular diminui (GOLDMAN e MOSS, 1959; DOOLAN *et al.*, 1962; MITCH e WALSER, 1980; LEVEY *et al.*, 1989), mas este achado não foi confirmado por Jones e Burnett (1974). Em pacientes com função renal diminuída, a redução da creatinina urinária pode ser devida a um aumento da eliminação extra-renal, à redução da geração de creatinina ou a ambos (LEVEY *et al.*, 1989). Em pacientes com função renal normal e estável, a excreção urinária de creatinina em 24 horas é superior a 800mg e relativamente constante, dependendo basicamente da massa muscular (SARNAK e LEVY, 2001; KASISKE e KEANE, 2000). Em pacientes com função renal normal ou discretamente reduzida, Siwach *et al.* (1990) não observaram diferença entre a creatinina medida na urina de 24 horas e a creatininúria estimada pela fórmula proposta por Ginsberg *et al.* (1983). Em pacientes com creatinina sérica maior do que 4,0 mg/dl, a creatinina urinária foi de 0,8 ± 0,1g/24 horas, significativamente menor (p<0,05) do que a creatininúria esperada de 1,1 ± 0,2g/24 horas (SIWACH *et al.*, 1990).

1.5 Índice proteína/creatinina (IPC) em amostra de urina

A medida da proteinúria de 24 horas (Prot 24 h) é considerada o teste definitivo na avaliação de pacientes com vários tipos de nefropatias. Entretanto, o método pode ser inconveniente em várias situações clínicas, como em crianças, idosos e pacientes ambulatoriais e quando houver necessidade de coletas freqüentes de urina, como ocorre nos pacientes com glomerulopatias. Além disso, este método está sujeito a erros de coleta em até 30% dos casos (SHAW *et al.*, 1983).

Em pacientes com função renal normal, a excreção urinária de creatinina é relativamente constante. Assim, a relação entre proteinúria e creatininúria, em amostra de urina, expressas em mg/dl, poderia estimar a quantidade de proteína excretada em 24 horas. O uso do índice proteína/creatinina em amostra de urina é simples por não haver necessidade de se coletar urina durante 24 horas.

Ginsberg *et al.* (1983) e Schwab *et al.* (1987) mostraram um alto grau de correlação ($r=0,97$) entre a Prot 24 h e o IPC em amostra matinal de urina. Esses autores sugerem que um IPC maior do que 3,5 (mg/mg) ou menor do que 0,2 (mg/mg) indicaria uma Prot 24 h maior do que 3,5g ou menor do que 0,2g, respectivamente. Desde 1983, esse método tem sido utilizado em várias situações clínicas.

Em diabéticos, vários estudos demonstraram alta sensibilidade e especificidade do IPC em definir proteinúria anormal ou proteinúria nefrótica (COHEN *et al.*, 1987; NELSON *et al.*, 1991; KRUSEMAN *et al.*, 1992; ZELMANOVITZ *et al.*, 1997).

Em pacientes transplantados com função renal normal, o IPC mostrou boa correlação com a Prot 24 h. Para identificar pacientes com Prot 24h maior do que 1,0g, o método apresentou sensibilidade e especificidade superiores a 90% (KRISHNA *et al.*, 1987; DYSON *et al.*, 1992; STEINHAUSLIN *et al.*, 1995).

1.5.1 Índice proteína/creatinina em amostra de urina em crianças com glomerulopatia

Houser *et al.* (1984) observaram boa correlação ($r = 0,99$; $p < 0,001$) entre o IPC e a Prot 24 h em 20 crianças com glomerulopatia. Doze tinham função renal normal e três tinham depuração da creatinina endógena de 72, 51 e 32 ml/min. Resultados semelhantes foram obtidos por Yoshimoto *et al.* (1990) em 54 crianças com função renal normal.

Abitol *et al.* (1990) estudaram a correlação entre a Prot 24 h e o IPC em 64 crianças com síndrome nefrótica, com ou sem remissão, e três níveis de proteinúria: (1) proteinúria normal ($< 0,1\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$); (2) intermediária ($>0,1\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$ e $< 1,0\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$); e (3) nefrótica ($>1,0\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$). Todos os casos tinham função renal normal. A análise da regressão logística do IPC e a Prot 24 h foi altamente significativa ($r = 0,97$; $p < 0,001$). A sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivo e negativo do índice para o diagnóstico de proteinúria $> 1,0\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ foram, respectivamente, 90%, 84%, 85% e 97%. Outros estudos em crianças com função renal normal também demonstraram boa correlação entre o IPC e a Prot 24 h (IYER *et al.*, 1991; CHAHAR *et al.*, 1992).

1.5.2 Índice proteína/creatinina em amostra de urina em gestantes

Diversos estudos realizados entre 1987 e 1997, em gestantes com função renal normal ou discretamente reduzida, demonstraram que o IPC tem boa acurácia para estimar diversos níveis de proteinúria de 24 horas (BOLER *et al.*, 1987; COMBS *et al.*, 1991; QUADRI *et al.*, 1994; Robert *et al.*, 1997; SAUDAN *et al.*, 1997).

Combs *et al.* (1991) obtiveram, em gestantes diabéticas, boa correlação entre o IPC e a Prot 24 h ($r = 0,977$). Como os valores preditivos apresentaram um erro médio de até

27%, os autores concluíram que este método tem valor limitado para estimar a Prot 24 h em gestantes com diabetes.

Lindow e Davey (1992) consideraram que o IPC não tem acurácia adequada para prever proteinúria de 24 horas ($r=0,36-0,53$). Estes resultados provavelmente refletem coleta de urina inadequada, uma vez que a variabilidade do volume urinário, em três períodos do dia, chegou a 41%, enquanto a variabilidade da excreção urinária de proteína atingiu 44%.

No nosso meio, Ramos (1998) analisou a correlação entre o IPC e a Prot 24 h em 105 gestantes com hipertensão arterial e função renal normal (creatinina sérica entre 0,4 e 0,9mg/dl), tendo a correlação sido de 0,94. Não houve variações nesta correlação com as amostras colhidas nos vários períodos do dia. A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e negativo do IPC para o diagnóstico de proteinúria $>0,3g/24$ h foram, respectivamente, de 96%, 80%, 81% e 95%. Para o diagnóstico de proteinúria $>3,0g$ por 24 horas, a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e negativo foram de 54%, 100%, 100% e 72%, respectivamente.

1.5.3 Índice proteína/creatinina em amostras de urina em pacientes diversos

Schwab *et al.* (1987) estudaram 101 pacientes hospitalizados ou ambulatoriais com várias patologias (diabetes, hipertensão, glomerulopatia, nefrite intersticial, mieloma múltiplo, uropatia obstrutiva, rins policísticos, rins isquêmicos e vasculites) com níveis de proteinúria de 24 horas entre 0,10 a 9,6g e creatinina sérica entre 0,4mg/dl e 9,6mg/dl. Houve boa correlação entre o IPC e a Prot 24h ($r = 0,96$).

Ruggenenti *et al.* (1998) utilizaram o IPC para avaliar o resultado de intervenção terapêutica com o uso de um inibidor da enzima de conversão sobre a proteinúria e a progressão de doença renal. Foram avaliados 908 pacientes com ou sem glomerulopatia, com Prot 24 h maior do que 1,0g e com níveis de função renal, medida pela depuração da creatinina endógena, entre 20 e 70ml/min/1,73m². Ao contrário de estudo prévio (ABITOL *et al.*, 1990), a correlação entre o IPC e a Prot 24 h obtida foi pequena nos pacientes com proteinúria de 24h > 3,5g. Não há referência sobre a correlação entre o IPC e a Prot 24 h em diferentes níveis de função renal.

1.5.4 Índice proteína/creatinina em amostra de urina em pacientes com diferentes níveis de função renal

A utilidade do IPC para estimar a proteinúria em pacientes com função renal reduzida é controversa. Vários estudos foram feitos em pacientes com função renal normal (ABITOL *et al.*, 1990; YOSHIMOTO *et al.*, 1990; CHAHAR *et al.*, 1993; IYER *et al.*, 1991; RAMOS *et al.*, 1999); em outros, a influência deste fator não foi avaliada (GINSBERG *et al.*, 1983; LEMANN e DOUMAS, 1987; SCHWAB *et al.*, 1987; COMBS *et al.*, 1991; DYSON *et al.*, 1992; STEINHAUSLIN e WAUTERS, 1995; SATO *et al.*, 1996; ROBERT *et al.*, 1997; SAUDAN *et al.*, 1997). Outros autores, ainda, sugerem que o IPC não estima corretamente a Prot 24 h em pacientes com função renal reduzida (KRISTAL *et al.*, 1988; SIWACH *et al.*, 1990).

A influência da função renal sobre o desempenho do IPC foi inicialmente descrita por Kristal *et al.* (1988) em 51 pacientes com várias nefropatias. Nos pacientes com depuração da creatinina endógena < 20 ml/min, o coeficiente de correlação foi menor do

que nos com função renal normal. Os autores concluíram que a significância estatística e prática desse achado é muito baixa.

Siwach *et al.* (1990) estudaram 40 pacientes com proteinúria patológica ($>0,2\text{g}/24\text{h}$) e diferentes níveis de função renal, medida pela creatinina sérica. Vinte pacientes (grupo B) tinham proteinúria patológica e função renal normal (creatinina sérica $< 1,5\text{mg}/\text{dl}$), 10 pacientes (grupo C) também tinham proteinúria patológica, mas insuficiência renal leve a moderada (creatinina sérica entre 1,5 e 4,0mg/dl) e 10 pacientes (grupo D) tinham insuficiência renal severa (creatinina sérica $> 4,0\text{mg}/\text{dl}$). Dez indivíduos normais (grupo A) também foram avaliados. Houve boa correlação entre o IPC nos indivíduos normais ($r = 0,99$). Nos pacientes com proteinúria patológica e função renal normal ou discretamente diminuída, o coeficiente de correlação foi de: $r = 0,88$ e $r = 0,99$, respectivamente. A correlação foi pequena ($r = 0,56$) nos pacientes com insuficiência renal severa (grupo D). Os autores concluíram que o IPC não é um bom método para estimar a proteinúria em pacientes com insuficiência renal severa (creatinina sérica $> 4,0\text{mg}/\text{dl}$).

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Estudar o índice proteína/creatinina em amostra de urina em pacientes adultos com glomerulopatia primária e diferentes níveis de função renal.

2.2 Específicos

1. Avaliar se o índice proteína/creatinina em amostra de urina apresenta variações significativas nos diferentes períodos do dia.
2. Avaliar a correlação entre o índice proteína/creatinina e a proteinúria de 24 horas em pacientes com diferentes níveis de função renal e proteinúria.
3. Avaliar a concordância e a precisão da concordância entre o índice proteína creatinina e a proteinúria de 24 horas em pacientes com diferentes níveis de função renal e proteinúria.

4. Verificar a sensibilidade e a especificidade do índice proteína/creatinina para o diagnóstico de proteinúria patológica e “proteinúria nefrótica” estratificando por níveis de função renal.

3 REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

1. ABITOL C, ZILLERUELO G, FREUNDLICH M, STRAUSS J: Quantification of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic children. *J Pediatr.* 116(2): 243-247, 1990.
2. AGARWAL SK, DASH SC, TIWARI SC, BHUYAN UN: Idiopathic adult focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic response to steroid. *Nephron* 63(2):168-71, 1993.
3. ALEXOPOULUS E, STANGON M, PAPAGIANINI A, PANTZAKI A, MENELAOS P. Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 15(9):1348-56, 2000
4. APERLOO AJ, DE ZEEUW D, DE JONG PE: Short-term antiproteinuric response to antihypertensive treatment predicts long-term GFR decline in patients with non-diabetic renal disease. *Kidney Int.* 45 (Suppl 45): S174-S178, 1994.
5. BAKIR AA, SHARE DS, LEVY PS, and ARRUDA JAL AND DUNEA G: Focal segmental glomerulosclerosis in adult African American. *Clin Nephrol* 40(5): 306-11, 1996.
6. BARRATT TM. Proteinuria. *Br Med J.* 287(6404):1489-90, 1983.
7. BERG KJ: Renal effects of trimethoprim in ciclosporin and azathioprine-treated kidney allografted patients. *Nephron* 53:218-22,1989.
8. BERLYNE GM, VARLEY H, NILWARANGKUR S, HOERNI M : Endogenous creatinine clearance and the glomerular filtration rate. *Lancet*, ii, 874-6 1965.

9. BERTANI T, CUTILLO F, ZOJA C, BROGGINI M, REMUZZI G: Tubulointerstitial lesions mediate renal damage in adriamycin glomerulopathy. *Kidney Int.* 30:488-96, 1986.
10. BLAND JM and ALTMAN DG: Comparing methods of measurement: Why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 346(8982):1085-7, 1995.
11. BLAND JM and ALTMAN DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1(8476):307-10, 1986.
12. BOLER L, ZBELLA EA, GLEICHER N: Quantitation of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine samples. *Obstet Gynecol.* 70(1):99-100, 1987.
13. BROD J and SIROTA JH: Renal clearance of endogenous creatinine in man. *J Clin Invest.* 27:645-648, 1948.
14. BURGESS E, BLAIR A, KRICHMAN K, CUTLER RE: Inhibition of renal creatinine secretion by cimetidine. *Ren Physiol.* 5(1):27-30, 1982.
15. BURGESS E: Management of focal segmental glomerulosclerosis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int.* 55 (Suppl 70):S-26-S-32, 1999.
16. CAMERON JS.: The Patient with Proteinuria and/or Haematuria. In Davison, Cameron, Grünfeld, Kerr, Ritz and Winearls, eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology.* Oxford, Oxford Medical Publications, 2^a ed., 1998, pg. 441-59.
17. CATTRAN DC, APPEL GB, HEBERT LA, HUNSICKER LG, POHL MA, HOY WE, MAXWELL DR, KUNIS CL: A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int.* 56(6):2220-26, 1999.
18. CHAHAR OP, BUNDELLA B, CHAHAR CK AND PUROHIT M: Quantitation of Proteinuria by Use of Single Random Spot Urine Collection. *J Indian Med Assoc.* 91(4):86-87, 1993.
19. CHANG RL, DEEN WM, ROBERTSON CR, BRENNER BM. Permselectivity of the glomerular capillary wall: III. Restricted transport of polyanions. *Kidney Int.* 8 (4):212-8, 1975.

20. COHEN DL, CLOSE CF, VIBERTI GC: The variability of overnight urinary albumin excretion in insulin-dependent diabetic and normal subjects. *Diabetic Med.* 4(5):437-40, 1987.
21. COHEN J: *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Erlbaum. 1988.
22. COMBS CA, WHEELER BC, KITZMILLER JL: Urinary protein/creatinine ratio before and during pregnancy in women with diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 165(4pt1):920-3, 1991.
23. DONADIO C, LUCCHESI A, TRAMONTI G BIANCHI C: Creatinine clearance predicted from body cell mass is a good indicator of renal function. *Kidney Int.* 52 (Suppl 63):S-166-S-168, 1997.
24. DOOLAN PD, ALPEN EL, THEIL GB: A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med.*32:65-79, 1962.
25. DYSON EH, WILL EJ, DAVISON AM, O'MALLEY AH, SHEPHERD HT, JONES RG: Use of the urinary protein creatinine index to assess proteinuria in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 7(5):450-452, 1992.
26. EDDY AA, McCULLOCH L, LIU E, ADAMS J: A relationship between proteinuria and acute tubulointerstitial disease in rats with experimental nephrotic syndrome. *Am J Pathol.* 138(5):1111-23, 1991.
27. EDWARDS OM, BAYLISS RIS, MILLEN S: Urinary creatinine excretion as an index of the completeness of 24-hour urine collections. *Lancet* Nov 29: 1165-6, 1969.
28. FOLIN O: Laws governing the chemical composition of urine. *Am J Physiol.* 13:66-115, 1905.
29. FORBES GB, BRUINING GJ: Urinary creatinine excretion and lean body mass. *Am J Clin Nutr.* 29(12):1359-66, 1976.
30. GANSEVOORT RT, NAVIS GJ, WAPSTRA FH, DE JONG PE, DE ZEEUW D: Proteinuria and progression of renal disease: Therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 6(2):133-40,1997.

31. GINSBERG JM, CHANG BS, MATARESE RA, GARELLA S.: Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med.* 309(25):1543-1546,1983.
32. GLASSOCK RJ. Proteinuria. In: MASSRY & GLASSOCK'S Textbook Of Nephrology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 4^a ed., 2001, pgs. 545-549.
33. GOLDMAN R AND MOSS J: Synthesis of creatinine in nephrectomized rats. *Am J Physiol.* 197:865-8, 1959.
34. HILTON PJ, LAVENDER S, ROTH Z, JONES NF: Creatinine clearance in patients with proteinuria. *Lancet* ii:1215-6, 1969.
35. HOUSER M: Assessment of proteinuria using random urine samples. *J Pediatr.* 104(6):845-8, 1984.
36. IBELS LS and GYORY AZ: IgA nephropathy: Analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 73(2):79-102,1994.
37. IYER, RS, SHAILAJA SN, BHASKARANAND N, BALIGA M AND VENKATESH A: Quantitation of proteinuria using protein-creatinine ratio in random urine samples. *Indian Pediatr.* 28(5):463-7, 1991.
38. JACOBSEN FK, CHRISTENSEN CK, MOGENSEN CE, ANDREASEN F, HEILSKOV NSC: Pronounced increase in serum creatinine concentration after eating cooked meat. *Br Med J.* 1(6170):1049-50, 1979.
39. JERUMS G, PANAGIOTOPOULOS S, TSALAMANDRIS, C, ALLEN TJ, GILBERT RE, COMPER WD: Why is proteinuria such an important risk factor for progression in clinical trials? *Kidney Int.* 52 (Suppl.63): S-87-S-92, 1997.
40. JONES JD AND BURNETT PC: Creatinine metabolism in humans with decreased renal function: creatinine deficit. *Clin Chem.* 20(9):1204-12, 1974.
41. KAMPMANN J, SIERSBACK-NIELSEN K, KRISTENSEN M HANSEN JM: Rapid evaluation of creatinine clearance. *Acta Med Scand.* 196(6):517-20, 1974.

42. KASISKE BL AND KEANE WF: Laboratory Assessment of Renal Disease: Clearance, Urinalysis, and Renal Biopsy. In: BRENNER, BM.. The Kidney. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 6^a ed., 2000, pg. 1129-70.
43. KESHAVIAH PR, NOLPH KD, MOORE HL, PROWANT B, EMERSON PF e cols: Lean body mass estimation by creatinine kinetics. J Am Soc Nephrol. 4(7):1475-85, 1994.
44. KOOPMAN MG, KREDIET RT, KOOMEN GCM, STRACKEE J AND ARISZ L: Circadian Rhythm of Proteinuria: Consequences of the Use of Urinary Protein:Creatinine Ratios. Nephrol Dial Transplant 4(1):9-14, 1989.
45. KRISHNA KS, PANDEY AP, KIRUBAKARNMG, KANAGASABAPATHY AS: Urinary protein/creatinine ratio as an indicator of allograft function following live related donor renal transplantation. Clin Chim Acta. 163(1):51-61, 1987.
46. KRISTAL B, SHASHA SM, LABIN L AND COHEN A: Estimation of Quantitative Proteinuria by Using the Protein-Creatinine Ratio in Random Urine Samples. Am J Nephrol. 8(3):198-203, 1988.
47. KRUSEMAN AC, VAN DEN BERG BW, DEGENAAR CP, WOLFENBUTTEL BHR: Screening for micro-albuminuria with Micro-Bumintest tablets and albumin/creatinine ratio. Horm Metab Res Suppl. 26:71-5, 1992
48. LAFAYETTE RA, PERRONE RD, LEVEY AS: Laboratory Evaluation of Renal Function. In.: SCHIRIER RW and GOTTSCHALK CW. Diseases of the Kidney. Boston, Little Brown, 6^a ed., 1997, pg. 307-54.
49. LAM TK, LEUNG DT: More on simplified calculation of body surface area. New Eng J Med 318(17):1130, 1988.
50. LEMANN, Jr. J AND DOUMAS BT: Proteinuria in Health and Disease Assessed by Measuring the Urinary Protein/Creatinine Ratio. Clin Chem. 33(2):297-9, 1987.
51. LEVEY AS, RICHARD LB , GASSMAN JJ, HALL PM, WALKER WG: Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. Kidney Int. 36 (Suppl 27):S-73-S-80, 1989.
52. LEVINSKY NG and BERLINER RW: Changes in the composition of the urine in ureter and bladder at low urine flow. Am J Physiol. 196:549-53, 1959.

53. LINDOW SW and DAVEY DA: The variability of urinary protein and creatinine excretion in patients with gestational proteinuric hypertension. *Br J Obstet Gynecol.* 99 (11):869-872, 1992.
54. MALLICK NP, SHORT CD, HUNT LP: How far since Ellis? The Manchester Study of glomerular disease. *Nephron* 46(2):113-24, 1987.
55. MICHAEL AF, BLAU E, VERNIER RL: Glomerular polyanion: Alteration in aminonucleoside nephrosis. *Lab Invest.* 23(6):649-57, 1970.
56. MILLER BF, LEAF A, MAMBY AR AND MILLER Z.: Validity of the endogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in the diseased human kidney. *J Clin. Invest.* 31: 309, 1952.
57. MITCH WE AND WALSER MA: Proposed mechanism for reduced creatinine excretion in severe chronic renal failure. *Nephron* 21(5):248-54, 1978.
58. MORALES JV: Síndrome de apresentação da glomerulopatias, no livro : *Nefrologia, rotinas, diagnóstico e tratamento.* Barros EG, Manfro RC, Thomé F, Gonçalves LF, editores, 2^a edição, Porto Alegre, Artes Médicas Sul. Capítulo 14. Pg. 211-24, 1998.
59. NELSON RG, KNOWLER WC, PETTITT DJ, SAAD MF, CHARLES MA, BENNETT PH: Assessment of risk of over nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. *Arch Intern Med.* 151(9):1761-5, 1991.
60. PONTICELLI C, VILLA M, BANFI G, CESANA B, POZZI C, PANI A, PASSERINI P ET COLS: Can Prolonged Treatment Improve The Prognosis in Adults With Focal Segmental Glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis.* 34 (4):618-25, 1999.
61. QUADRI KHM, BERNARDINI BSN, GREENBERG A, LAIFER S, SYED A AND HOLLEY JL: Assessment of renal function during pregnancy using a random urine protein to creatinine ratio and Cockcroft-Gault formula. *Am J Kidney Dis.* 24(3):416-20, 1994.
62. RAMOS JGL, MARTINS-COSTA SH, MATHIAS MM, GUERIN YLS AND BARROS EG. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy* 18 (3): 209-18, 1999.

63. RAMOS JGL: Índice proteinúria/creatininúria em gestantes com hipertensão arterial. Tese de Doutorado apresentada no Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1998.
64. RAPOPORT A and HUSDAN H: Endogenous creatinine clearance and serum creatinine in the clinical assessment of kidney function. *Can Med Assoc J.* 99(4):149-56, 1968.
65. REMUZZI G, BERTANI T: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int.* 38(3):384-94, 1990.
66. REMUZZI G: Abnormal protein traffic through the glomerular barrier induces proximal tubular cell dysfunction and causes renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 4(4):339-42, 1995.
67. ROBERT M, SEANDJ F, LISTON RM, DOOLEY KC: Random protein-creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy. *Obst Gynecol.* 90(6): 893-5, 1997.
68. ROSSING P, HOMMEL E, SMIDT UM, PARVING H: Impact of arterial blood pressure and albuminuria on the progression of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 42(5):715-9, 1993.
69. RUGGENENTI 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. *Brit Med J.* 316(7130): 504-9, 1998.
70. RUGGENENTI P, PERNA A, MOSCONI L, PISONI R, REMUZZI G: Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESFR in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney Int.* 53(5):1209-16, 1998.
71. SARNAK MJ AND LEVEY AS. Progression of Renal Insufficiency. In: MASSRY & GLASSOCK'S Textbook Of Nephrology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 4^a ed., 2001, pg. 1203-9.

72. SATO M, HAIZUKA H, ASAKURA H, SUMINAGA M: Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in random urine samples. *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 38(1):8-12, 1996.
73. SAUDAN PJ, BROWN MA, FARRELL T, SHAW L: Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 104(10): 1159-64, 1997.
74. SCHWAB SJ, CHRISTENSEN L, DOUGHERTH K, KLAHR S: Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med.* 147(5):943-4, 1987.
75. SCHWEGLER JS, HEPPELMANN B, MILDENBERGER S, SILBERNAGL S: Receptor-mediated endocytosis of albumin in cultured opossum kidney cell: A model for proximal tubular protein reabsorption. *Pfugers Arch.* 418(4):383-92, 1991.
76. SESSOMS S, MEHTA K, KOVARSKY J: Quantitation of proteinuria in systemic lupus erythematosus by use of a random, spot urine collection. *Arthritis Rheum.* 26(7):918-20, 1983.
77. SHAW AB, RISDON P, LEWIS-JACKSON JD: Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *Br Med J.* 287(6397):929-32, 1983.
78. SHEMESH O, GOLBETZ H, KRISS JP, MYERS BD: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 28(5):830-8, 1985.
79. SIWACH SB, KALRA OP, SHARMA R, SINGH V, CHOPRA JS: Estimation of 24-hour protein excretion from single random urine specimen. *Indian J Med Res.* 92(April):105-8, 1990.
80. STEINHAUSLIN F, WAUTERS JP: Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/creatinine ratio. *Clin Nephrol.* 43(2): 110-5, 1995.
81. THE GISEN STUDY GROUP: Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group. *Lancet* 349(9069):1857-63, 1997.

82. TUNALA RG, SILVA VS, SOARES V. Estimativa da proteinúria de 24 horas a partir da relação proteína urinária/creatinina urinária em amostra de urina isolada. *Jornal Brasileiro de nefrologia*. XXII(3):50, 2000 (abstract).
83. YOSHIMOTO M, TSUKAHARA H, SAITO M, HAYASHI S, HARUKI S, FUJISAWA S, SUDO M: Evaluation of variability of proteinuria indices. *Pediatr Nephrol*. 4(2):136-139, 1990.
84. ZELMANOVITZ T, GROSS JL, OLIVEIRA J, AZEVEDO MJ: The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 20(4): 516-9, 1997.

ARTIGO

**IS MORNING URINARY PROTEIN/CREATININE RATIO A
RELIABLE ESTIMATOR OF 24-HOUR PROTEINURIA IN PATIENTS
WITH GLOMERULONEPHRITIS IN DIFFERENT LEVELS OF RENAL
FUNCTION?**

Is morning urinary protein/creatinine ratio a reliable estimator of 24-hour proteinuria in patients with glomerulonephritis in different levels of renal function?

Running title: morning urinary protein/creatinine ratio and 24-hour proteinuria

Subject: Clinical nephrology

José Vanildo Morales*, Raimar Weber*, Mário Bernardes Wagner[†], Elvino José Guardão Barros*

* Renal Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

[†] Epidemiology and Biostatistics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Correspondence to:

Dr. José V. Morales,
Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350/ sala 2030,
CEP: 90035-003, Porto Alegre, RS Brazil.
Telephone: (+ 55 51) 3316 8295;
Fax: (+ 55 51) 3333 1585
Email: jvmmorales@terra.com.br

ABSTRACT

Subjects and methods: A cross-sectional study was conducted to determine whether a spot urine protein/creatinine ratio (U_{Pr}/U_{Cr}) provides accurate quantitation of 24-hour urinary protein excretion (24-h Prot) in outpatients with primary glomerulonephritis and different levels of renal function. Patients were classified into three groups according to creatinine clearance (ml/min) and into five categories according to morning U_{Pr}/U_{Cr} . Correlation between 24-h Prot and U_{Pr}/U_{Cr} was calculated according to the three levels of renal function. The Bland and Altman method was used to assess agreement between 24-h Prot and U_{Pr}/U_{Cr} . Limits of agreement were obtained calculating the mean difference between 24-h Prot and morning $U_{Pr}/U_{Cr} \pm 2SD$. Sensitivity and specificity were determined for different renal function levels and U_{Pr}/U_{Cr} cut-off values. **Results:** High correlation coefficients ($r=0.91, 0.95$ and 0.98) were observed in patients with normal, reduced and severely reduced renal function. Differences and variability between 24-h Prot and U_{Pr}/U_{Cr} tended to increase with higher proteinuria levels, and this trend was observed for the three levels of renal function. The best U_{Pr}/U_{Cr} cut-off values to detect abnormal or nephrotic proteinuria were 0.3 and 2.6, respectively. **Conclusions:** Correlation and agreement between U_{Pr}/U_{Cr} and 24-h Prot is good for all renal function levels, but shows more marked differences as urinary protein excretion increases. Morning U_{Pr}/U_{Cr} has good sensitivity and specificity for diagnosis of 24-h Prot, even in patients with reduced renal function.

Key Words

Proteinuria – urine protein by creatinine index – urine protein by creatinine ratio – renal function – glomerulonephritis – nephrotic syndrome

INTRODUCTION

Detection and quantitation of urinary protein excretion is the most important test for the initial diagnosis and follow-up of patients with primary glomerulopathies. Response to immunosuppressive drugs or to other therapeutic interventions is defined by the degree of proteinuria reduction both in patients with nephrotic syndrome and non-nephrotic patients.

Measurement of 24-hour urinary protein excretion is the standard method of urinary protein excretion quantitation. However, 24-hour collections can be cumbersome, time consuming, inconvenient and often unreliable because of frequent errors in timing the 24-hour samples [1,2]. Poor patient compliance and delay in obtaining results have made it less than optimal, particularly in outpatient clinics.

The use of the urinary protein/creatinine ratio (U_{Pr}/U_{Cr}) to predict 24-hour proteinuria (24-h Prot) has been studied from different viewpoints. There is indication that it is accurate for normal individuals, pregnant women, patients with diabetes mellitus, renal transplant recipients and children with nephrotic syndrome [3-16].

However, the use of U_{Pr}/U_{Cr} to estimate 24-h Prot in patients with reduced renal function is controversial. Several studies have been carried out with patients with normal renal function [10,14,15,17,18], while other studies have not investigated this variable [2,4,6-9,12,13,19-21]. Some authors suggest that U_{Pr}/U_{Cr} does not estimate 24-h Prot accurately in patients with reduced renal function [5,22].

The purpose of the present study was to compare U_{Pr}/U_{Cr} and 24-hour protein excretion in a population of outpatients with primary glomerulopathies and normal renal function, and in patients with different levels of renal function to establish the value of this simple technique for this population.

MATERIALS AND METHODS

Design: Cross-sectional study with 195 consecutive primary glomerulopathy patients to study the accuracy of the morning U_{Pr}/U_{Cr} in estimating 24-hour Prot in patients with different levels of renal function.

Patients: Over a 27-month period, all patients attending the Glomerular Disorders Outpatient Service at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, were invited to participate in this study. One hundred and ninety-five patients with primary glomerulopathies and stable renal function were initially enrolled. Patients who met any of the following criteria were excluded: age less than 14 years, creatinine clearance less than or equal to $10 \text{ ml/min/1.73m}^2$, evidence of overt heart failure, urinary tract infections, use of drugs that might interfere with urinary creatinine excretion. One hundred and seventy-two patients met inclusion criteria: 80 had nephrotic syndrome (30 in remission) and 92 had asymptomatic urinary changes and different levels of proteinuria and renal function.

Patients were classified into three groups according to their creatinine clearance (C_{creat}): (1) patients with normal renal function ($C_{\text{creat}} \geq 90 \text{ ml/min}$), (2) patients with mild renal failure ($40 \leq C_{\text{creat}} < 90 \text{ ml/min}$) and (3) patients with mildly to severely impaired renal function ($10 \leq C_{\text{creat}} < 40 \text{ ml/min}$). Patients were also assigned to one of five categories according to morning U_{Pr}/U_{Cr} : (a) $U_{Pr}/U_{Cr} \leq 0.3$; (b) $0.3 < U_{Pr}/U_{Cr} \leq 1.0$; (c) $1.0 < U_{Pr}/U_{Cr} \leq 3.5$; (d) $3.5 < U_{Pr}/U_{Cr} \leq 7.0$; and (e) $7.0 < U_{Pr}/U_{Cr}$.

Creatinine clearance was calculated with the standard formula from 24-hour urine collection. Both creatinine clearance and 24-h Prot were corrected to a body surface area of 1.73m^2 . Body surface area was calculated as proposed by Mosteller and by Lam [23,24].

Urine specimens: All patients were instructed to begin the 24-hour collection immediately after the first voiding in the morning, and to collect all the urine for 24 hours,

including a final voiding at the completion of the 24-hour period. All patients had a 5 ml morning urine sample collected for protein and creatinine determination (U_{Pr}/U_{Cr1} , or morning U_{Pr}/U_{Cr}). Samples from 121 patients were collected in the afternoon (U_{Pr}/U_{Cr2}), before they went to bed (U_{Pr}/U_{Cr3}), and the next morning (U_{Pr}/U_{Cr4}). Urine bottles were delivered to researchers on the same day, when patients were examined for weight and height, and when a 5 ml blood sample was collected for determination of serum creatinine. U_{Pr}/U_{Cr} was calculated as mg/dl urinary protein divided by mg/dl urinary creatinine. Proteinuria in 24 hours was measured in grams and corrected to a body surface area of 1.73 m². The sample was rejected as probably incomplete if 24-hour creatinine excretion (mg/kg) was below the lower limits for age and sex: (1) age below 50 years: men \leq 18.5, and women \leq 16.5; (2) age above 50 years: men \leq 15.7, and women \leq 11.8 [25].

Laboratory methods: Plasma and urinary creatinine concentrations (mg/dl) were determined with the modified Jaffé method in an ADVIA 1650/Mega Bayer® chemistry analyzer. Protein urinary concentration was determined by the colorimetric method with pyrogallol red molybdate in an ADVIA 1650/Cobas Mira Plus® chemistry analyzer. The coefficients of variation (CV) for urinary and serum creatinine and for urinary protein were 3.23%, 3.77% and 4.08%, respectively.

Statistical analysis: Descriptive statistics are presented as numbers (percentages) for qualitative data, and as mean \pm SD for quantitative data. The comparison of variables among the three renal function groups was made with one-way ANOVA followed by Duncan's multiple range test. Categorical data were analyzed by the chi-square test. The correlation between 24-h Prot and morning U_{Pr}/U_{Cr} was analyzed with Pearson coefficient (r) and linear regression. The level of agreement between morning U_{Pr}/U_{Cr} and 24-h Prot was assessed using the Bland and Altman method, and by plotting difference against mean value and its related 95% confidence interval [26-28]. The limits of agreement were

obtained calculating the mean difference between 24-h Prot and morning $U_{Pr}/U_{Cr} \pm 2SD$. The magnitude of the difference between 24-h Prot and morning U_{Pr}/U_{Cr} was assessed using the effect size statistic, defined as mean difference/standard deviation [29]. The diagnostic performance of morning U_{Pr}/U_{Cr} in detecting different levels of proteinuria was assessed with stratified calculations of sensitivity and specificity and function renal level. Data were processed and analyzed with SPSS for Windows software, version 8.0.

The present study was evaluated and approved by the ethics committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and all patients gave their written, informed consent.

RESULTS

From April 1999 to July 2001 we studied 172 patients with primary glomerulonephritis and stable renal function (men = 54%) aged 42 ± 15 . Table 1 shows that there were no relevant differences in sex distribution, 24-h Prot or body surface area between renal function groups. Despite statistical significance, mean age differences between groups were not more than ten years. We found a moderate difference in urinary creatinine excretion between extreme groups of renal function.

For the 121 patients who gave four samples, mean 24-h Prot was 3.0 ± 4.1 . Means for U_{Pr}/U_{Cr1} , U_{Pr}/U_{Cr2} , U_{Pr}/U_{Cr3} , U_{Pr}/U_{Cr4} , were 2.61 ± 3.18 , 2.62 ± 3.24 , 2.74 ± 3.45 and 2.31 ± 2.99 , respectively. Mean U_{Pr}/U_{Cr4} was significantly lower than means for U_{Pr}/U_{Cr1} , U_{Pr}/U_{Cr2} and U_{Pr}/U_{Cr3} ($p < 0.001$). There was no significant difference between means for U_{Pr}/U_{Cr1} , U_{Pr}/U_{Cr2} and U_{Pr}/U_{Cr3} ($p = 0.309$).

Statistical comparison between morning U_{Pr}/U_{Cr} and 24-h Prot was carried out with the findings for the 172 patients. A significant correlation was observed between morning U_{Pr}/U_{Cr} and 24-h Prot in patients with normal, mildly reduced, and mildly to severely impaired renal function ($p < 0.001$). Table 2 shows the correlation coefficient (r), the coefficient of determination (R^2), the regression line and the P values for the different levels of renal function.

Mean 24-h Prot and mean morning U_{Pr}/U_{Cr} were 3.22 ± 4.23 and 2.61 ± 2.19 , respectively. The difference between the two means (95% CI) was 0.61 (-2.58 to 3.81). Table 3 shows the mean differences between 24-h Prot and morning U_{Pr}/U_{Cr} and the effect size statistic for the three levels of renal function and the five morning U_{Pr}/U_{Cr} categories. The difference between 24-h Prot and morning U_{Pr}/U_{Cr} increases with the magnitude of protein excretion. This increase ranges from a difference of about zero for the lowest

protein excretion group (morning $U_{Pr}/U_{Cr} \leq 0.3$) up to 3.0 or more for the highest excretion group (morning $U_{Pr}/U_{Cr} > 7.0$). This trend is observed at the three levels of renal function. Regardless of level of renal function, the effect size statistic is trivial or small for morning $U_{Pr}/U_{Cr} \leq 3.5$ and moderate for morning $U_{Pr}/U_{Cr} > 3.5$.

Table 4 shows the limits of agreement (95% CI) between 24-h Prot and morning U_{Pr}/U_{Cr} for the three levels of renal function and the five morning U_{Pr}/U_{Cr} categories. There was an increase in variability as the magnitude of morning U_{Pr}/U_{Cr} increased, and this trend is observed even for patients with reduced renal function. This increase in variability can be observed in the Bland and Altman scatter plot in Figure 1.

Table 5 shows the performance of morning U_{Pr}/U_{Cr} in detecting patients with abnormal (24-h Prot ≥ 0.2 g) and nephrotic proteinuria (24-h Prot ≥ 3.5 g) according to different levels of renal function. For the diagnosis of abnormal proteinuria, morning U_{Pr}/U_{Cr} sensitivity and specificity were both 92% or higher at the three cut-off values considered (0.20, 0.25 and 0.30) and for the different levels of renal function. For the diagnosis of nephrotic proteinuria, the morning U_{Pr}/U_{Cr} cut-off value of 2.6 showed a sensitivity of 100% and specificity of 91% or higher in all levels of renal function. For higher cut-off values sensitivity and specificity were below 90%. Therefore, the diagnostic performance of morning U_{Pr}/U_{Cr} was not substantially influenced by the different levels of renal function and seems to work similarly in low and high proteinuria.

DISCUSSION

An accurate determination of urinary protein excretion is important because it has considerable clinical implications in the diagnosis, prognosis and evaluation of response to therapeutic interventions for patients with glomerulonephritis. Dipstick tests are limited in estimating levels of proteinuria and detecting small but clinically relevant changes in urinary protein excretion. The measurement of 24-hour proteinuria may be inconvenient, more expensive and subject to collection errors. Shaw et al. has reported that 15 to 30% of all 24-hour proteinuria samples was rejected because of incorrect collection [2]. In our study this problem was responsible for the rejection of only 23 samples (11.8%) of the 195 patients initially selected. Our relatively small rejection rate reflected the rigorous care taken in urine collection in a research setting, which is not feasible in daily practice. Despite the difference observed in urinary creatinine excretion in the two extremes renal function groups, U_{Pr}/U_{Cr} performance was similar for the three levels groups of renal function. We did not study patients with $C_{creat} \leq 10$ ml/min since quantification of proteinuria for this situation is clinically irrelevant.

Some authors believe that age, sex, weight and body surface area do not affect U_{Pr}/U_{Cr} performance [8,19]. However, it is known that patients with a large muscle mass show increase in creatinine production and urinary excretion [4,14,22]. Therefore, U_{Pr}/U_{Cr} underestimates protein excretion in people with a large muscle mass and overestimates it in people with a low muscle mass. The correction of 24-h Prot to a body surface area of 1.73 m² is considered to reduce the effect of this variable [21]. Most authors agree that U_{Pr}/U_{Cr} has good sensitivity and specificity in different clinical situations even when influenced by this variable [4,14,22].

The finding of a lower U_{Pr}/U_{Cr} in our study is in full agreement with several previous reports and we also consider the morning sample, collected after voiding, the most adequate for the measurement of U_{Pr}/U_{Cr} [2,4,8]. The U_{Pr}/U_{Cr} should be capable of estimating 24-hour proteinuria for patients with either nephrotic or non-nephrotic proteinuria at different levels of renal function. This allows us to predict response to therapy and progression of renal disease.

The influence of renal function over U_{Pr}/U_{Cr} performance was first described by Kristal et al. in 51 patients with different types of renal diseases [5]. The correlation between 24-h Prot and U_{Pr}/U_{Cr} in patients with $C_{creat} < 20$ ml/min was lower than that for patients with normal renal function, but the practical significance of these differences was considered to be small. Siwach et al. also investigated the influence of renal function on the performance of U_{Pr}/U_{Cr} , presupposing that the rate of creatinine excretion decreases with deteriorating renal function [22]. In their study, the correlation coefficient (r) between 24-h Prot and U_{Pr}/U_{Cr} was higher than 0.90 in 30 patients with normal or mildly reduced renal function and only 0.5 in patients with severely impaired renal function (serum creatinine > 4.0 mg/dl). In our study, a high correlation ($r = 0.91$ to 0.98 ; $P < 0.001$) between morning U_{Pr}/U_{Cr} and 24-h Prot was observed in patients with normal or reduced renal function.

Nevertheless, it is believed that the Pearson correlation coefficient does not have the necessary capabilities to evaluate agreement between two variables. Therefore the level of agreement between U_{Pr}/U_{Cr} and 24-h Prot in our study was essentially assessed by an alternative method proposed by Bland and Altman [26,27]. When mean differences between 24-h Prot and morning U_{Pr}/U_{Cr} were compared along the three different levels of renal function, their agreement was found to be similar (table 3). Our results suggest that

level of renal function does not affect the differences observed between 24-h Prot and morning U_{Pr}/U_{Cr} .

The analysis according to the Bland and Altman method demonstrated that patients with more elevated proteinuria showed a more accentuated discrepancy between 24-h Prot and morning U_{Pr}/U_{Cr} , as shown in previous studies [6,9,31]. This increasing variability may indicate a reduced correlation between 24-h Prot and morning U_{Pr}/U_{Cr} , or it may be a foreseeable statistical manifestation that occurs when we work with numerical measures that increase substantially along an axis. According to Bland and Altman, the positive slope of the regression line observed in the scatter plot is suggestive of this statistical effect (figure 1).

Although we observe a certain quantitative discrepancy between 24-h Prot and morning U_{Pr}/U_{Cr} , the same problem does not occur in a qualitative analysis. Morning U_{Pr}/U_{Cr} demonstrated very good to excellent performance for the diagnosis of both abnormal and nephrotic proteinuria at all levels of renal function studied. Previous studies have described the most adequate morning U_{Pr}/U_{Cr} cut-off values as 3.0 to 3.5 [4,5,10,20], but there is no real contradiction between these results and the results of the present study, as these values basically depend on the population studied. Morning U_{Pr}/U_{Cr} is more practical than 24-h Prot, and its performance is, in general terms, quite satisfactory and may be used for screening (or categorization) of patients with glomerulopathies.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful for the assistance of the Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

REFERENCES

1. Kerr DNS: Normal values in renal medicine. *Medicine* 23:1047-53, 1982
2. Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson JD: Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *Brit Med J* 287(6397):929-32, 1983
3. Sessoms S, Mehta K, Kovarsky J: Quantitation of proteinuria in systemic lupus erythematosus by use of a random, spot urine collection. *Arthritis Rheum* 26(7):918-20, 1983
4. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S: Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med*; 309(25):1543-6, 1983
5. Kristal B, Shasha SM, Labin L, Cohen A: Estimation of Quantitative Proteinuria by Using the Protein/creatinine Ratio in Random Urine Samples. *Am J Nephrol* 8(3):198-203, 1988
6. Boler L, Zbella EA, Gleicher N: Quantitation of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine samples. *Obstet Gynecol* 70(1):99-100, 1987
7. Combs CA, Wheeler BC, Kitzmiller JL: Urinary protein/creatinine ratio before and during pregnancy in women with diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 165(4pt1):920-3, 1991
8. Robert M, Seandj F, Liston RM, Dooley KC: Random protein-creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy. *Obst Gynecol* 90(6):893-5, 1997
9. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L: Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obst Gynaecol* 104(10):1159-64, 1997
10. Ramos JGL, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YLS, Barros EG: Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy* 18(3):209-18, 1999

11. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch Mariana, Azevedo MJ: The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 20(4):516-9, 1997
12. Dyson EE, Will EJ, Davison AM, O'Malley AH, Shepherd HT, Jones RG: Use of the urinary protein creatinine index to assess proteinuria in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 7(5):450-2, 1992
13. Steinhauslin F, Wauters JP: Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/creatinine ratio. *Clin Nephrol* 43(2):110-5, 1995
14. Abitol C, Zilleruelo G, Freundlich M, Strauss J: Quantification of proteinuria with urinary protein/creatinine ratio and random testing with dipstick in nephrotic children. *J Pediatr* 116(2):243-7, 1990
15. Iyer, RS, Shailaja SN, Bhaskaranand N, Baliga M, Venkatesh A: Quantitation of proteinuria using protein-creatinine ratio in random urine samples. *Indian Pediatr* 28(5):463-7, 1991
16. Sato M, Haizuka H, Asakura H, Suminaga M: Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in random urine samples. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 38(1):8-12, 1996
17. Chahar OP, Bundella B, Chahar CK, Pourohit M: Quantitation of Proteinuria by Use of Single Random Spot Urine Collection. *J Indian Med Assoc* 91(4):86-7, 1993
18. Yoshimoto M, Tsukahara H, Saito M, Hayashi S, Haruki S, Fujisawa S, Sudo M: Evaluation of variability of proteinuria indices. *Pediatr Nephrol* 4(2):136-9, 1990

19. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S: Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Inter Med* 147(5):943-4, 1987
20. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M, Lynn KL: Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol* 55(6):436-47, 2001
21. Lemann Jr J, Doumas BT: Proteinuria in Health and Disease Assessed by Measuring the Urinary Protein/Creatinine Ratio. *Clin Chem* 33 (2):297-299, 1987
22. Siwach SB, Kalra OP, Sharma R, Singh V, Chopra JS: Estimation of 24-hour protein excretion from single random urine specimen. *Indian J Med Res* 92(April):105-8, 1990
23. Mosteller RD: Simplified calculation of body surface area. *New Eng J Med* 317(17):1098, 1987
24. Lam TK, Leung DT: More on simplified calculation of body surface area. *New Eng J Med* 318(17):1130, 1988
25. Kampmann J, Siersbasck-Nielsen K, Kristensen M, Hansen JM: Rapid evaluation of creatinine clearance. *Acta Med Scand* 196(6):517-20, 1974
26. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1(8476):307-10, 1986
27. Bland JM, Altman DG: Comparing methods of measurement: Why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 346(8982):1085-7, 1995
28. Altman DG. Some common problems in medical research: Inter-rater agreement. In: *Practical Statistics for Medical Research*, London, Chapman & Hall, 1991, pp 396-439

29. Cohen J: Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Erlbaum. 1988

Table 1. Clinical characteristics of patient population according to renal function

Variables	All patients (n = 172)	Creatinine clearance (ml/min)			P
		≥ 90 (n = 53)	40 to 89 (n = 56)	10 to 39 (n = 63)	
Male sex, No. (%)	92 (54)	26 (49)	34 (61)	32 (51)	0.411
Age (years)	42 ± 15	36 ± 16 ^a	43 ± 15 ^b	46 ± 14 ^b	0.001
24-h proteinuria (g)	3.2 ± 4.2	3.0 ± 4.4	3.8 ± 5.1	2.9 ± 3.0	0.446
24-h urinary creatinine (g)	1.26 ± 0.31	1.33 ± 0.30 ^a	1.29 ± 0.34 ^{a,b}	1.17 ± 0.26 ^b	0.011
Body surface area (m ²)	1.74 ± 0.16	1.73 ± 0.16	1.77 ± 0.18	1.72 ± 0.15	0.223

Renal function according creatinine clearance (C_{creat}), ml/min

Data are presented as number (percentage) or mean ± SD. Different symbol letters indicate statistically significant differences (ANOVA followed by Duncan multiple range test).

Table 2. Relationship between 24-h Prot and morning U_{Pr}/U_{Cr} at different levels of renal function.

Renal function	r	R^2	Linear regression	P
$C_{creat} \geq 90$ (n = 53)	0.91	0.84	$Y = -0.084 + 1.345$	< 0.001
C_{creat} 40 to 89 (n = 56)	0.95	0.90	$Y = -0.037 + 1.243$	< 0.001
C_{creat} 10 to 39 (n = 63)	0.98	0.96	$Y = -0.012 + 1.153$	< 0.001

Renal function according creatinine clearance (C_{creat}), ml/min
 r : correlation coefficient; R^2 : coefficient of determination.

Table 3. Mean and effect size for difference between 24-h Prot and morning U_{Pr}/U_{Cr} by morning category U_{Pr}/U_{Cr} and renal function.

Morning U_{Pr}/U_{Cr}	Creatinine clearance, ml/min		
	$C_{creat} \geq$	$C_{creat} 40 \text{ to}$	$C_{creat} 10 \text{ to}$
	D	D	D
$U_{Pr}/U_{Cr} \leq 0.3$	0.02	0.01	0.00
$0.3 < U_{Pr}/U_{Cr} \leq 1.0$	0.08	0.18	0.07
$1.0 < U_{Pr}/U_{Cr} \leq 3.5$	0.34	0.48	0.33
$3.5 < U_{Pr}/U_{Cr} \leq 7.0$	2.32	0.91	0.88
$U_{Pr}/U_{Cr} > 7.0$	3.08	3.26	1.27

Renal function according creatinine clearance (C_{creat}), ml/min

D: mean difference between 24-h Prot and morning U_{Pr}/U_{Cr} ; ES: effect size statistic.

Table 4. Mean and limits of agreement for difference between 24-h Prot and morning U_{Pr}/U_{Cr} by morning category U_{Pr}/U_{Cr} and renal function

Morning U_{Pr}/U_{Cr} Category	Creatinine clearance (ml/min)			
		≥ 90	40 a 89	10 a 39
$U_{Pr}/U_{Cr} \leq 0.3$	0.01 (-0.06 to 0.08)	0.02 (-0.06 to 0.09)	0.01 (-0.07 to 0.09)	0.00 (- 0.08 to 0.08)
$0.3 < U_{Pr}/U_{Cr} \leq 1.0$	0.10 (-0.23 to 0.45)	0.08 (-0.05 to 0.20)	0.18 (-0.33 to 0.69)	0.07 (-0.15 to 0.29)
$1.0 < U_{Pr}/U_{Cr} \leq 3.5$	0.38 (-0.66 to 1.43)	0.34 (-0.60 to 1.29)	0.49 (-0.82 to 1.80)	0.33 (-0.56 to 1.22)
$3.5 < U_{Pr}/U_{Cr} \leq 7.0$	1.27 (-2.22 to 4.77)	2.32 (-3.77 to 8.42)	0.91 (-0.60 to 2.42)	0.88 (-0.70 to 2.45)
$7.0 < U_{Pr}/U_{Cr}$	2.66 (-4.81 to 10.13)	3.08 (-6.71 to 12.87)	3.26 (-4.98 to 11.50)	1.27 (-1.82 to 4.36)
All patients	0.61 (-2.58 to 3.81)	0.72 (-3.32 to 4.76)	0.77 (-2.94 to 4.48)	0.39 (-1.00 to 1.78)

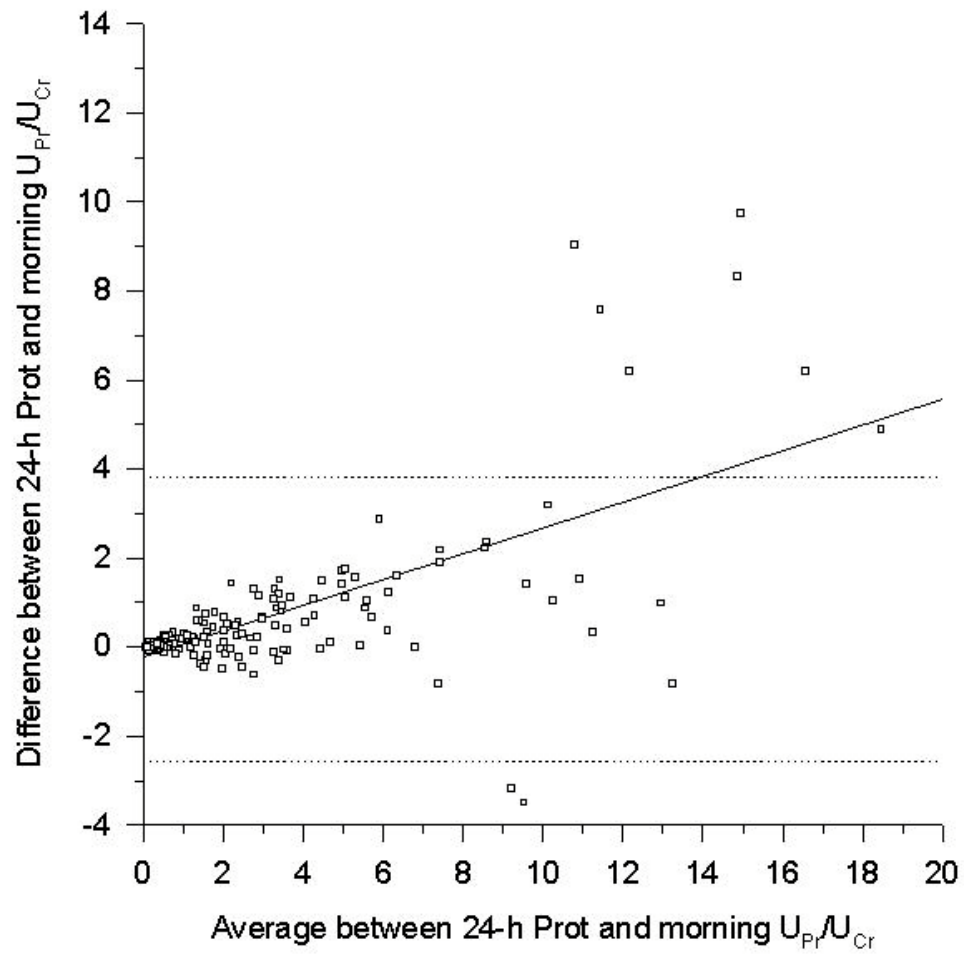
Renal function according creatinine clearance (C_{creat}), ml/min

Table 5. Performance of morning U_{Pr}/C_{Cr} in detecting pathologic ($\geq 0.2\text{g}/24\text{h}$) and nephrotic proteinuria ($\geq 3.5\text{g}/24\text{h}$) by renal function.

24-h Prot (g)	≥ 0.20			≥ 3.5		
Cut-off value (*)	0.20	0.25	0.30	2.6	3.0	3.5
$C_{\text{creat}} \geq 90$ (n=53)						
Sensitivity	98	95	93	100	86	79
Specificity	92	100	100	92	95	97
$C_{\text{creat}} 40$ to 89 (n=56)						
Sensitivity	98	94	92	100	84	79
Specificity	100	100	100	95	100	100
$C_{\text{creat}} 10$ to 39 (n=63)						
Sensitivity	100	100	93	100	95	84
Specificity	100	100	100	91	96	98
All patients, (n=172)						
Sensitivity	99	97	93	100	89	81
Specificity	96	100	100	93	97	98

Renal function according creatinine clearance (C_{creat}), ml/min
 (*): Cut-off value for morning U_{Pr}/C_{Cr}

Figure 1. Scatter plot (Bland & Altman method) showing difference against average of morning U_{Pr}/C_{Cr} and 24-h Prot.



Dotted lines: 95% limits of agreement; solid line: regression line

ARTIGO

**O ÍNDICE PROTEÍNA/CREATININA EM AMOSTRA
MATINAL DE URINA ESTIMA CORRETAMENTE A
PROTEINÚRIA DE 24 HORAS EM PACIENTES COM
GLOMERULONEFRITE E DIFERENTES NÍVEIS DE
FUNÇÃO RENAL?**

O índice proteína/creatinina em amostra matinal de urina estima corretamente a proteinúria de 24 horas em pacientes com glomerulonefrite e diferentes níveis de função renal?

José Vanildo Morales*, Raimar Weber*, Mário Bernardes Wagner[†], Elvino José Guardão Barros*

* Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

[†] Serviço de Epidemiologia e Bioestatística, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Endereço para correspondência:

Dr. José V. Morales

Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 1350/sala: 2030. Porto Alegre, CEP: 90035-003, RS – Brasil

Telefone: (51) 3316 8295

Fax: (51) 3333 1585

Email: jymmorales@terra.com.br

RESUMO

Objetivo: Estudo transversal para determinar a acurácia do índice proteína/creatinina (IPC) em amostra de urina para estimar a proteinúria de 24 horas (Prot 24h) em pacientes com glomerulopatia primária e diferentes níveis de função renal atendidos em regime ambulatorial.

Material e métodos: Os pacientes foram classificados em três grupos de acordo com a depuração da creatinina endógena (DCE, ml/min): (1) $DCE \geq 90$; (2) $DCE \geq 40$ a 89; (3) $DCE \geq 10$ a 39. De acordo com o IPC matinal, os pacientes foram categorizados em cinco grupos: (1) $\leq 0,3$; (2) $> 0,3$ a $\leq 1,0$; (3) $> 1,0$ a $\leq 3,5$; (4) $> 3,5$ a $\leq 7,0$; e (5) $> 7,0$. A correlação entre o IPC e Prot 24h foi calculada pelo coeficiente de correlação nos 3 níveis de função renal. O grau e a precisão da concordância entre a Prot 24h e o IPC matinal foram avaliados pelo método de Bland & Altman. A performance diagnóstica do IPC foi avaliada pela sensibilidade e especificidade em diferentes níveis de função e pontos de corte.

Resultados: Observou-se alta correlação entre a Prot 24h e o IPC ($r = 0,91$ a $r = 0,98$) nos três níveis de função renal estudados. As diferenças e a variabilidade (método de Bland e Altman) entre a Prot 24h e o IPC aumentaram nos níveis de proteinúrias mais elevadas, e esta tendência se manteve nos três níveis de função renal. Os melhores pontos de corte para o diagnóstico de proteinúria patológica ou nefrótica foram 0,3 e 2,6, respectivamente.

Conclusões: Houve boa correlação entre a Prot 24h e o IPC matinal em qualquer nível de função renal. A concordância entre os métodos foi menor nos pacientes com proteinúrias mais elevadas, tendência que foi observada nos três níveis de

função renal. O IPC matinal apresentou um desempenho considerado muito bom a excelente para o diagnóstico de proteinúria patológica ou nefrótica em todos os níveis de função renal estudados.

INTRODUÇÃO

A medida da excreção urinária de proteínas tem importância como método diagnóstico, como indicador de prognóstico e, em diferentes situações clínicas, é o método mais eficaz para acompanhar a resposta às intervenções terapêuticas em pacientes com síndrome nefrótica e nos não nefróticos.

A medida da proteinúria de 24 horas (Prot 24h) é o teste padrão tanto para o diagnóstico inicial quanto para o acompanhamento dos pacientes com qualquer tipo de glomerulopatia. Entretanto, esse procedimento pode ser inconveniente para a maioria dos pacientes ambulatoriais que necessitam de medidas frequentes, além de estar sujeita a erros na coleta de urina (1,2).

O uso do índice proteína/creatinina (IPC) como método alternativo para estimar a Prot 24h tem sido estudado em diversos grupos de pacientes. Vários estudos têm demonstrado a sua utilidade em gestantes, diabéticos, pacientes com transplante renal e crianças com ou sem síndrome nefrótica (3-16). Entretanto, há controvérsias sobre a acurácia do IPC para estimar a Prot 24h em pacientes com função renal reduzida. Muitos estudos foram realizados em pacientes com função renal normal (10,14,15,17,18), enquanto outros não avaliaram a influência desta variável (2,4,6-9,12,13,19-21). Alguns autores sugerem que o IPC não estima com acurácia a Prot 24h em pacientes com função renal reduzida (5,22).

O objetivo deste estudo foi comparar o IPC com a Prot 24h em uma população de pacientes com glomerulopatia primária e diferentes níveis de função renal e estabelecer o valor desta técnica simples nessa população.

MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento: Realizou-se um estudo transversal em 195 pacientes com glomerulopatia primária para avaliar a acurácia do IPC em amostra matinal de urina para estimar a Prot 24h em pacientes com glomerulonefrite primária e diferentes níveis de função renal.

Pacientes e métodos: Durante um período de 27 meses, todos os pacientes atendidos no Ambulatório de Glomerulopatia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram convidados a participar do estudo. Inicialmente, foram incluídos 195 pacientes com glomerulonefrite primária e função renal estável. Foram excluídos pacientes de acordo com os seguintes critérios: Depuração da creatinina endógena $\leq 10\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$; evidência de insuficiência cardíaca; infecção do trato urinário; e uso de drogas que interferem com a excreção urinária da creatinina. Dos 172 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, 80 tinham síndrome nefrótica (30 em remissão) e 92 apresentavam alterações urinárias assintomáticas com diferentes níveis de proteinúria e função renal.

De acordo com a depuração da creatinina endógena (DCE), os pacientes foram classificados em três grupos: (1) pacientes com função renal normal (DCE ≥ 90 ml/min); (2) pacientes com insuficiência renal moderada (DCE ≥ 40 a 89 ml/min); e (3) pacientes com insuficiência renal moderada a severa (DCE ≥ 10 a 39 ml/min). De acordo com os níveis do IPC matinal, os pacientes foram distribuídos nas seguintes categorias: (1) IPC $\leq 0,3$; (2) IPC $> 0,3$ a $\leq 1,0$; (3) IPC $> 1,0$ a $\leq 3,5$; (4) IPC $> 3,5$ a $\leq 7,0$; e IPC $> 7,0$.

A depuração da creatinina endógena foi calculada pela fórmula padrão a partir da coleta de urina durante 24 horas. Tanto a DCE quanto a Prot 24h foram corrigidas para a superfície corporal de 1,73 m². A superfície corporal foi calculada pela fórmula proposta por Mosteller e por Lam et al. (23,24).

Os pacientes foram instruídos a iniciar a coleta de urina após a primeira micção matinal e a continuar a coletá-la durante as próximas 24 horas, incluindo a primeira micção do dia seguinte. Da primeira micção até as 12 horas foi separada uma alíquota de 5ml para a medida da proteinúria e creatinina e para o cálculo do IPC matinal (IPC1= proteinúria em mg/dl/creatinina em mg/dl). Nos primeiros 121 pacientes estudados, mediu-se o IPC nas amostras de urina colhidas no período da tarde (IPC2), antes de deitar (IPC3) e na última micção, a da manhã seguinte (IPC4). As amostras de urina foram encaminhadas imediatamente ao laboratório. Após a entrega do material, verificou-se o peso e altura do paciente e colheu-se uma amostra com 5ml de sangue para a determinação da creatinina sérica. Todos os IPC foram calculados pela razão entre a proteína (mg/dl) e a creatinina (mg/dl). A Prot 24h foi medida em gramas. As amostras de urina foram rejeitadas se a excreção da creatinina em 24 horas (mg/kg) fosse inferior aos seguintes limites de acordo com a idade e o sexo: (1) idade menor que 50 anos – homens $\leq 18,5$ e mulheres $\leq 16,5$; (2) idade maior do que 50 anos – homens $\leq 15,7$ e mulheres $\leq 11,8$ (25).

Análise laboratorial: A concentração urinária e plasmática da creatinina foi medida pelo método de Jaffé modificado, em aparelho automatizado ADVIA 1650/Mega Bayer®. A concentração urinária da proteinúria foi determinada por método colorimétrico com vermelho pirogalol utilizando um aparelho automatizado ADVIA 1650/Cobas Mira Plus®. Os coeficientes de variação para a medida da creatinina

urinária e sérica e para a proteinúria urinária foram de 3,23%, 3,77% e 4,08%, respectivamente.

Análise estatística: As estatísticas descritivas são apresentadas como número (percentagem) para os dados qualitativos e como média±DP para os dados quantitativos. A comparação simples entre as variáveis nos três grupos de função renal foi realizada pela ANOVA de um critério, seguida do teste de comparações múltiplas de Duncan. Os dados categóricos foram analisados pelo teste do qui-quadrado. A correlação entre a Prot 24h e o IPC matinal foi avaliada pelo coeficiente de Pearson (r) e regressão linear. O grau e a precisão da concordância entre o IPC matinal e a Prot 24h foram avaliados pelo método de Bland e Altman (26,28) e a magnitude das diferenças pelo tamanho do efeito estatístico, definido como média das diferenças entre os dois métodos/desvio padrão-médio (29). A performance do IPC matinal para o diagnóstico de diferentes níveis de proteinúria foi avaliada pelo cálculo da sensibilidade e da especificidade. Os dados foram analisados pelo programa SPSS para Windows versão 8.0.

O projeto obteve aprovação do Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado.

RESULTADOS

De abril de 1999 a julho de 2001, foram avaliados 172 pacientes com glomerulonefrite primária e função renal estável (homens = 54%), idade de 42 ± 15 anos. A Tabela 1 mostra que não houve diferenças significativas com relação às variáveis sexo, proteinúria de 24 horas e superfície corporal nos três níveis de função renal. Apesar de estatisticamente significativa, a diferença entre as médias da idade nos três grupos de função renal foi igual ou menor do que 10 anos. Também observou-se diferença moderada na excreção da creatinina urinária nos três níveis de função renal.

Nos 121 pacientes inicialmente avaliados, a média \pm DP da Prot 24h foi $3,0 \pm 4,1$. As médias \pm DP dos IPC1, IPC2, IPC3 e IPC4 foram $2,61 \pm 3,18$, $2,62 \pm 3,24$, $2,74 \pm 3,45$ e $2,31 \pm 2,99$, respectivamente. A média do IPC4 foi significativamente menor ($p < 0,001$) do que as médias dos IPC1, IPC2 e IPC3. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias do IPC1, IPC2 e IPC3 ($p=0,309$).

Houve correlação significativa ($p < 0,001$) entre o IPC matinal e a Prot 24h nos pacientes com função renal normal, insuficiência renal moderada e moderada para severa. A Tabela 2 mostra o coeficiente de correlação (r), o coeficiente de determinação (R^2), a equação de regressão e os valores de P para os diferentes níveis de função renal.

Nos 172 pacientes selecionados, as médias \pm DP da Prot 24h e do IPC matinal foram de $3,22 \pm 4,23$ e $2,61 \pm 2,9$, respectivamente. A diferença entre as duas médias (IC 95%) foi de 0,61 (-2,58 a 3,81). A Tabela 3 mostra a diferença entre as médias da Prot 24h e do IPC matinal e o efeito estatístico nos três níveis de função renal e nas cinco categorias de IPC matinal. Na tabela também pode-se observar que a diferença entre as médias da Prot 24h e do IPC matinal aumenta com a magnitude da proteinúria,

indo de aproximadamente zero nos pacientes com IPC matinal $\leq 0,3$ até uma diferença de 3,0 ou mais nos pacientes com maior excreção urinária de proteínas (IPC matinal $>7,0$). Tal tendência foi mantida nos três níveis de função renal. Nos pacientes com IPC matinal $\leq 3,5$, o efeito estatístico é trivial ou pequeno; e nos pacientes com IPC matinal $> 3,5$, ele apresenta magnitude moderada nos três níveis de função renal.

Os limites de concordância (IC 95%) entre a Prot 24h e o IPC matinal, nos três níveis de função renal e cinco categorias de IPC matinal, podem ser observados, na Tabela 4. Há aumento na variabilidade à medida que a magnitude da proteinúria aumenta, tendência que é mantida mesmo nos pacientes com maior redução da função renal, conforme é evidenciado no gráfico de dispersão de pontos da Figura 1.

A Tabela 5 mostra a performance do IPC matinal para o diagnóstico de pacientes com proteinúria patológica (Prot 24h $\geq 0,2g$) e nefrótica (Prot 24h $\geq 3,5g$). Para o diagnóstico de proteinúria patológica, tanto a sensibilidade quanto a especificidade são maiores do que 92% nos três pontos de cortes avaliados (0,20, 0,25 e 0,30) e nos diferentes níveis de função renal. Para o diagnóstico de proteinúria nefrótica, o ponto de corte para IPC matinal de 2,6 mostrou uma sensibilidade de 100% e uma especificidade maior do que 91% em todos os níveis de função renal. Para pontos de cortes maiores, tanto a sensibilidade quanto a especificidade são menores do que 90%. Entretanto, a performance diagnóstica do IPC matinal não é substancialmente influenciada pelos diferentes níveis de função renal, sendo essa tendência observada nos níveis de proteinúria menores ou maiores.

DISCUSSÃO

Nos pacientes com glomerulonefrite, a medida da excreção urinária de proteínas é muito importante por suas implicações no diagnóstico inicial, no prognóstico e na avaliação da resposta às intervenções terapêuticas. Para estes propósitos, o uso de fitas reagentes tem valor limitado, em razão de sua elevada percentagem de falsos positivos e negativos. A medida da proteinúria de 24 horas tem custo elevado e é inconveniente para crianças e para pacientes que necessitam medidas freqüentes. O principal problema com esta medida, no entanto, são os erros de coleta da urina. Shaw (2) relata rejeição em 15% a 30% das medidas por erros de coleta. No presente estudo, foi responsável pela rejeição da amostra em 23 pacientes (11,8%) dos 195 pacientes inicialmente selecionados. Esse índice de rejeição relativamente pequeno reflete os cuidados rigorosos adotados na coleta de urina em projetos de pesquisa, nem sempre possíveis na prática médica diária. Apesar da diferença observada na excreção urinária de creatinina entre os pacientes com função renal normal e aqueles com insuficiência renal moderada para severa, o desempenho do IPC matinal mostrou a mesma tendência nos três grupos de função renal. Não foram incluídos pacientes com insuficiência renal terminal ($DCE < 10\text{ml/min}$) pois a medida da proteinúria nestes casos não tem relevância clínica.

Alguns autores relatam que o desempenho do IPC não é influenciado pela idade, sexo, peso e superfície corporal (8,19). Contudo, é sabido que a produção e a excreção urinária de creatinina é maior nos pacientes com massa muscular muito grande (4,14,22). O IPC subestima a excreção urinária de proteínas nos pacientes com massa muscular aumentada e superestima a dos com massa muscular pequena. A correção da Prot 24h para uma superfície corporal de $1,73\text{ m}^2$ pode reduzir o efeito desta variável (21). A

maioria dos autores concorda que o IPC tem boa sensibilidade e especificidade em muitas situações clínicas mesmo quando influenciado por estas variáveis (4,14,22).

O achado de que o IPC medido com amostra da primeira micção na manhã seguinte (IPC₄) é menor do que os demais índices está de acordo com vários estudos prévios que também consideram o IPC matinal, após esvaziamento da bexiga, como o mais adequado para análise (2,4,8). O IPC matinal deve ser capaz de estimar corretamente a Prot 24h tanto em pacientes com síndrome nefrótica quanto nos não nefróticos e com diferentes níveis de função renal.

A influência da função renal no desempenho do IPC foi inicialmente descrita por Kristal e al (5) em 51 pacientes com diferentes tipos de doenças renais. Nesse estudo, a correlação (r) entre a Prot 24h e o IPC, em pacientes com depuração da creatinina endógena < 20ml/min, foi menor do que a observada em pacientes com função renal normal; entretanto, o autor salienta o pouco significado prático dessa diferença. Siwach et al. (22) também avaliaram a influência da função renal no desempenho do IPC com o pressuposto de que a excreção urinária de creatinina diminui com a deterioração da função renal. Nesse estudo, o coeficiente de correlação (r) entre a Prot 24h e o IPC, em 30 pacientes com função renal normal ou discretamente reduzida, foi maior do que 0,90. Nos pacientes com redução acentuada da função renal (creatinina sérica > 4,0 mg/dl) o coeficiente de correlação (r) foi de apenas 0,50. No presente estudo, observou-se uma alta correlação (r=0,91 a 0,98; $P < 0,001$) entre o IPC matinal e a Prot 24h em pacientes com função renal normal ou reduzida.

Entretanto, o coeficiente de Pearson avalia a correlação mas não a concordância entre duas variáveis. No presente estudo, o nível de concordância entre a Prot 24h e o IPC matinal foi essencialmente avaliado por um método alternativo proposto por Bland e Altman (26,27). Quando se comparavam as diferenças entre as médias da Prot 24h e do

IPC, observou-se uma concordância semelhante nos três níveis de função renal (Tabela 3). Assim, de acordo com os resultados obtidos, o nível de função renal não parece exercer um papel importante nas diferenças observadas entre a Prot 24h e o IPC matinal.

A análise feita pelo método de Bland & Altman mostrou que nos pacientes com proteinúrias mais elevadas ocorreu uma discrepância mais acentuada entre a Prot 24h e o IPC matinal, fato já demonstrado em estudos prévios (6,9,30). Este aumento crescente na variabilidade pode ser interpretado como uma menor concordância entre a Prot 24h e o IPC matinal ou, até mesmo, como uma manifestação estatística esperada que ocorre quando se trabalha com medidas numéricas ao longo de um eixo e estas aumentam substancialmente de magnitude. O coeficiente angular *slope* da linha de regressão foi positivo (Figura 1), o que sugere, segundo Bland & Altman, o efeito desta manifestação estatística.

Apesar de se ter observado um certo grau de discordância entre a Prot 24h e o IPC matinal quando se avaliaram os métodos sob o ponto de vista estritamente quantitativo, o mesmo não ocorreu quando se realizou uma análise qualitativa do desempenho do IPC matinal na detecção de proteinúria patológica ou nefrótica. O IPC matinal apresentou um desempenho que pode ser considerado muito bom a excelente para o diagnóstico de proteinúria patológica ou nefrótica em todos os níveis de função renal estudados. Em estudos prévios, foi descrito que os pontos de corte mais adequados para o IPC matinal estavam entre os valores de 3,0 a 3,5 (4,5,10,20). Entretanto, não existe contradição entre esses resultados e os obtidos neste estudo, pois esses valores dependem basicamente da população estudada. O IPC matinal é mais prático do que a medida da Prot 24h, e sua performance é bastante satisfatória para ser usada com método de rastreamento para o diagnóstico de proteinúria patológica ou mesmo no seguimento de pacientes com diferentes níveis de função renal e proteinúria.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à ajuda prestada pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

REFERÊNCIAS

1. Kerr DNS: Normal values in renal medicine. *Medicine* 23:1047-53,1982
2. Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson JD: Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *Brit Med J* 287(6397): 929-32, 1983
3. Sessoms S, Mehta K, Kovarsky J: Quantitation of proteinuria in systemic lupus erythematosus by use of a random, spot urine collection. *Arthritis Rheum* 26(7): 918-20, 1983
4. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S: Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med*; 309(25):1543-6, 1983
5. Kristal B, Shasha SM, Labin L, Cohen A: Estimation of Quantitative Proteinuria by Using the Protein/creatinine Ratio in Random Urine Samples. *Am J Nephrol* 8(3):198-203, 1988
6. Boler L, Zbella EA, Gleicher N: Quantitation of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine samples. *Obstet Gynecol* 70(1):99-100, 1987
7. Combs CA, Wheeler BC, Kitzmiller JL: Urinary protein/creatinine ratio before and during pregnancy in women with diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 165(4pt1):920-3, 1991
8. Robert M, Seandj F, Liston RM, Dooley KC: Random protein-creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy. *Obst Gynecol* 90(6):893-5, 1997
9. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L: Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obst Gynaecol* 104(10):1159-64, 1997
10. Ramos JGL, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YLS, Barros EG: Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy* 18(3):209-18, 1999

11. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch Mariana, Azevedo MJ: The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 20(4):516-9, 1997
12. Dyson EE, Will EJ, Davison AM, O'Malley AH, Shepherd HT, Jones RG: Use of the urinary protein creatinine index to assess proteinuria in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 7(5):450-2, 1992
13. Steinhauslin F, Wauters JP: Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/creatinine ratio. *Clin Nephrol* 43(2):110-5, 1995
14. Abitol C, Zilleruelo G, Freundlich M, Strauss J: Quantification of proteinuria with urinary protein/creatinine ratio and random testing with dipstick in nephrotic children. *J Pediatr* 116(2):243-7, 1990
15. Iyer, RS, Shailaja SN, Bhaskaranand N, Baliga M, Venkatesh A: Quantitation of proteinuria using protein-creatinine ratio in random urine samples. *Indian Pediatr* 28(5):463-7, 1991
16. Sato M, Haizuka H, Asakura H, Suminaga M: Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in random urine samples. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 38(1):8-12, 1996
17. Chahar OP, Bundella B, Chahar CK, Pourohit M: Quantitation of Proteinuria by Use of Single Random Spot Urine Collection. *J Indian Med Assoc* 91(4):86-7, 1993
18. Yoshimoto M, Tsukahara H, Saito M, Hayashi S, Haruki S, Fujisawa S, Sudo M: Evaluation of variability of proteinuria indices. *Pediatr Nephrol* 4(2):136-9, 1990

19. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S: Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Inter Med* 147(5): 943-4, 1987
20. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M, Lynn KL: Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol* 55(6):436-47, 2001
21. Lemann Jr J, Doumas BT: Proteinuria in Health and Disease Assessed by Measuring the Urinary Protein/Creatinine Ratio. *Clin Chem* 33 (2):297-9, 1987
22. Siwach SB, Kalra OP, Sharma R, Singh V, Chopra JS: Estimation of 24-hour protein excretion from single random urine specimen. *Indian J Med Res* 92(April):105-8, 1990
23. Mosteller RD: Simplified calculation of body surface area. *New Eng J Med* 317(17):1098, 1987
24. Lam TK, Leung DT: More on simplified calculation of body surface area. *New Eng J Med* 318(17):1130, 1988
25. Kampmann J, Siersbasck-Nielsen K, Kristensen M, Hansen JM: Rapid evaluation of creatinine clearance. *Acta Med Scand* 196(6):517-20, 1974
26. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1(8476):307-10, 1986
27. Bland JM, Altman DG: Comparing methods of measurement: Why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 346(8982):1085-7, 1995
28. Altman DG. Some common problems in medical research: Inter-rater agreement. In: *Practical Statistics for Medical Research*. London, Chapman & Hall, 1991, pp 396-439

29. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Erlbaum. 1988.

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes de acordo com os níveis de função renal

Variáveis	Todos (n = 172)	Depuração da creatinina endógena (ml/min)			P
		≥ 90 (n = 53)	40 a 89 (n = 56)	10 a 39 (n = 63)	
Sexo masculino, no. (%)	92 (54)	26 (49)	34 (61)	32 (51)	0,411
Idade, (anos)	42 ± 15	36 ± 16 ^(a)	43 ± 15 ^(b)	46 ± 14 ^(b)	0,001
Proteinúria (g/24 h)	3,2 ± 4,2	3,0 ± 4,4	3,8 ± 5,1	2,9 ± 3,0	0,446
Creatinina urinária (g/24h)	1,26 ± 0,31	1,33 ± 0,30 ^(a)	1,29 ± 0,34 ^(a,b)	1,17 ± 0,26 ^(b)	0,011
Superfície corporal, (m ²)	1,74 ± 0,16	1,73 ± 0,16	1,77 ± 0,18	1,72 ± 0,15	0,223

Os dados são apresentados como número (percentagem) ou média ± DP. As letras índices não coincidentes indicam diferenças estatisticamente significativas (ANOVA seguida do teste de Duncan).

Tabela 2. Correlação entre a proteinúria de 24 horas e o índice proteína/creatinina em amostra matinal de urina nos diferentes níveis de função renal

DCE (*)	n	R	R²	Regressão linear	P
≥ 90	53	0,91	0,84	$Y = -0,084 + 1,345$	< 0,001
40 a 89	56	0,95	0,90	$Y = -0,037 + 1,243$	< 0,001
10 a 39	63	0,98	0,96	$Y = -0,012 + 1,153$	< 0,001

(*): DCE = Depuração da creatinina endógena (ml/min)

r : coeficiente de correlação; R² coeficiente de determinação

Tabela 3. Diferenças entre as médias da proteinúria de 24 horas e o índice proteína/creatinina em amostra matinal de urina e o tamanho do efeito padronizado (TEP) de acordo com diferentes níveis de função renal e categorias de IPC matinal

Categorias de IPC matinal	Depuração da creatinina endógena (ml/min)					
	≥ 90		40 a 89		10 a 39	
	Diferença	TEP	Diferença	TEP	Diferença	TEP
≤ 0,3	0,02	0,19	0,01	0,16	0,00	0,01
> 0,3 a ≤ 1,0	0,08	0,49	0,18	0,62	0,07	0,34
> 1,0 a ≤ 3,5	0,34	0,39	0,48	0,58	0,33	0,45
> 3,5 a ≤ 7,0	2,32	0,99	0,91	1,42	0,88	0,66
> 7,0	3,08	1,16	3,26	0,84	1,27	0,76

Diferença (Prot 24h – IPC matinal); TEP: tamanho do efeito padronizado

Tabela 5. Desempenho do IPC matinal para o diagnóstico de proteinúria patológica ($\geq 0,2\text{g}/24\text{ h}$) e proteinúria nefrótica ($\geq 3,5\text{g}/24\text{ h}$) de acordo com três níveis de função renal

Prot 24h, g	$\geq 0,20$			$\geq 3,5$		
	0,20	0,25	0,30	2,6	3,0	3,5
DCE ≥ 90, (n=53)						
Sensibilidade	98	95	93	100	86	79
Especificidade	92	100	100	92	95	97
DCE = 40 a 89, (n=56)						
Sensibilidade	98	94	92	100	84	79
Especificidade	100	100	100	95	100	100
DCE = 10 a 39, (n=63)						
Sensibilidade	100	100	93	100	95	84
Especificidade	100	100	100	91	96	98
Todos casos, (n=172)						
Sensibilidade	99	97	93	100	89	81
Especificidade	96	100	100	93	97	98

DCE = Depuração da creatinina endógena (ml/min)

(*) Pontos de corte do índice proteína/creatinina (IPC) em amostra matinal de urina.

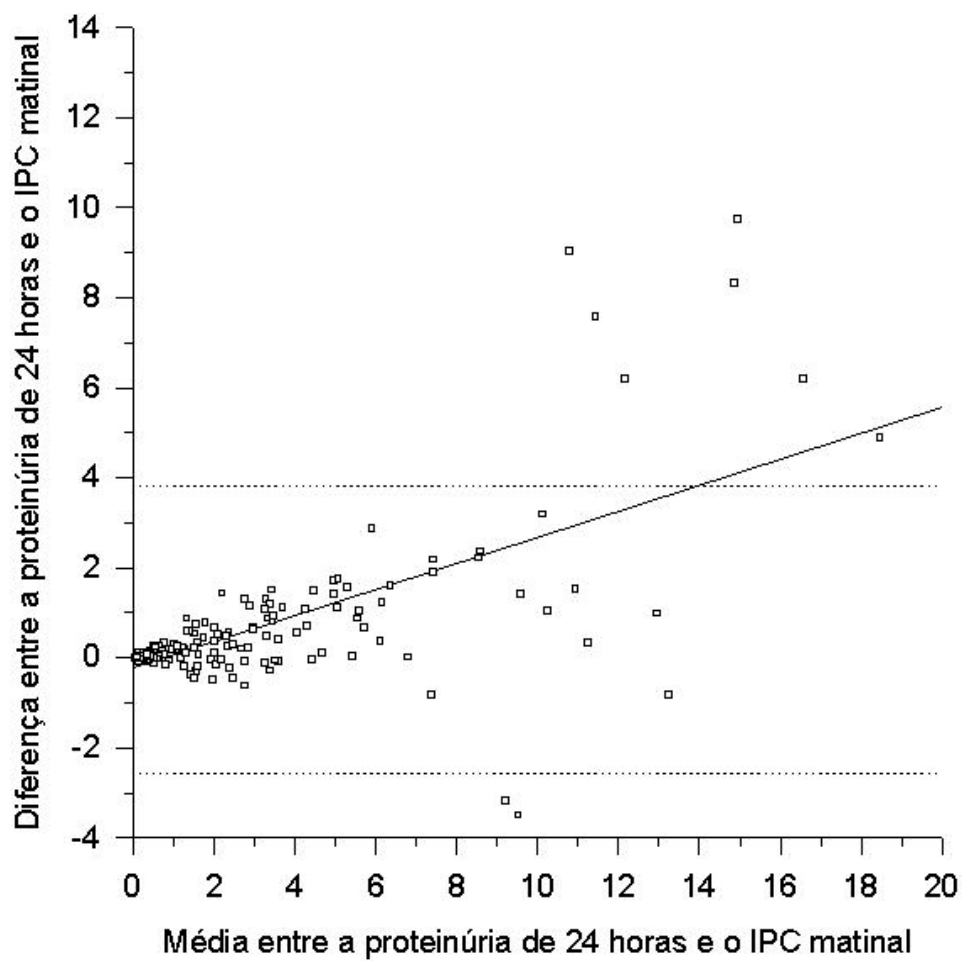


Figura 1. Gráfico de dispersão de pontos (método de Bland & Altman) mostrando a diferença versus média entre o IPC matinal e a proteinúria de 24 horas com os limites de concordância de 95% (linhas pontilhadas) e a linha de regressão (linha sólida)

Tabela 4. Diferenças entre as médias da proteinúria de 24h e do índice proteína/creatinina (IPC) em amostra matinal de urina (limites de concordância de 95%) de acordo com diferentes categorias de IPC matinal e níveis de função renal

Categorias de IPC matinal	Todos pacientes	Depuração da creatinina endógena (ml/min)		
		≥ 90	40 a 89	10 a 39
≤ 0,3	0,01 (-0,06 a 0,08)	0,02 (-0,06 a 0,09)	0,01 (-0,07 a 0,09)	0,00 (- 0,08 a 0,08)
> 0,3 a ≤ 1,0	0,10 (-0,23 a 0,45)	0,08 (-0,05 a 0,20)	0,18 (-0,33 a 0,69)	0,07 (-0,15 a 0,29)
> 1,0 a ≤ 3,5	0,38 (-0,66 a 1,43)	0,34 (-0,60 a 1,29)	0,49 (-0,82 a 1,80)	0,33 (-0,56 a 1,22)
> 3,5 a ≤ 7,0	1,27 (-2,22 a 4,77)	2,32 (-3,77 a 8,42)	0,91 (-0,60 a 2,42)	0,88 (-0,70 a 2,45)
> 7,0	2,66 (-4,81 a 10,13)	3,08 (-6,71 a 12,87)	3,26 (-4,98 a 11,50)	1,27 (-1,82 a 4,36)
Todos pacientes	0,61 (-2,58 a 3,81)	0,72 (-3,32 a 4,76)	0,77 (-2,94 a 4,48)	0,39 (-1,00 a 1,78)

ANEXOS

Anexo A - Termo de consentimento

Aqui no Hospital de Clínicas de Porto Alegre o grupo que atende os pacientes com glomerulonefrite (Ambulatório da zona 12, 3^{as} feiras, das 8 às 11 horas) está interessado em estudar um teste mais simples e confiável para avaliar a proteína na urina em pacientes com esse tipo de doença renal. Este teste poderá substituir no futuro o teste que o (a) Sr (a) faz a cada consulta e para o qual é necessária a coleta de urina durante um dia. Com esta finalidade estamos lhe convidando para participar desta avaliação, que consiste na coleta de urina conforme as instruções (anexas). Além desta coleta, o (a) Sr (a) fará uma coleta de sangue em jejum, 30 dias antes e no dia da entrega da urina.

É importante que o (a) Sr (a) esteja ciente que é convidado a participar do estudo, não sendo obrigado a fazê-lo. Todos os resultados estarão a sua disposição, assim como qualquer informação adicional. Caso o (a) Sr (a) não deseje participar, o seu atendimento continuará como habitualmente é feito. Também é importante ressaltar que o (a) Sr (a) não terá nenhum benefício direto ou auxílio financeiro pela participação no estudo.

Eu _____ declaro que fui informado da finalidade do estudo, assim como dos procedimentos propostos e concordo em participar. Estou ciente que a qualquer momento posso mudar de opinião e deixar o estudo sem que isto acarrete qualquer modificação no meu atendimento.

Porto Alegre, de de

Assinatura do paciente

Assinatura do médico responsável pela pesquisa

Anexo B - Protocolos de pesquisa

Anexo B1 – Protocolo de pesquisa – Pacientes 01 a 121

Serviço de Nefrologia – Ambulatório de Glomerulopatias - HCPA Índice Proteína/Creatinina (IPC)

Número: _____ Data: ____/____/____

Nome: _____ Registro: _____

Idade: ____ Sexo: ____ Cor: ____ PBR nº _____ Data da PBR: ____/____/____

Diagnóstico Síndrômico: _____ Diagnóstico Etiológico: _____

Peso atual: ____ (kg) Peso seco: ____ (kg) Peso ideal: ____ (kg) Altura: ____ (cm)

Superfície corporal: ____ (m²) Índice e Massa Muscular ____ (Peso/altura²)

TA₁ ____/____ TA₂ ____/____ TA₂ ____/____ Edema: ____ (0 a +++)

Drogas em uso: _____

Creatinina (mg/dl): 60 dias pré: _____ 30 dias pré: _____ Na coleta urina: _____

Proteinograma urinário: (anexar) nº: _____

β-2-microglobulina (anexar) nº: _____

Frasco-hora (a)	Volume (ml) (b)	Proteína (mg/dl) (c)	Proteína (total) (d)	Creatinina (mg/dl) (e)	Creatinina (total) (f)	IPC (c ÷ e)
1 -						IPC ₁
2 -						IPC ₂
3 -						IPC ₃
4 -						IPC ₄
Total						

Prot 24 h medida: _____ (g) Prot 24 h/1.73m²: _____ (g)

Creatinina urina de 24 horas: _____ (g)

Creatinina /kg (seco, ideal se IMC > 30) _____

Creatinina/kg mínima: _____ (Tabela Kampmann)

Depuração da creatinina endógena: _____ ml/min

Depuração da creatinina endógena/1,73m² _____ ml/min

Filtração glomerular (DTPA) _____ ml/min (somente pacientes sem edema)

Anexo B2 – Protocolo de pesquisa – Pacientes 122 a 195
Serviço de Nefrologia – Ambulatório de Glomerulopatias - HCPA
Índice Proteína/Creatinina (IPC) - amostra matinal de urina

Número: (_____) Data: ____/____/____

Nome: _____ Registro: _____

Idade: ____ Sexo: ____ Cor: ____ PBR nº _____ Data da PBR: ____/____/____

Diagnóstico Síndrômico: _____ Diagnóstico Etiológico: _____

Peso atual: ____ (kg) Peso seco: ____ (kg) Peso ideal: ____ (kg) Altura: ____ (cm)

Superfície corporal: ____ (m²) Índice e Massa Muscular ____ (Peso/altura²)

TA₁ ____/____ TA₂ ____/____ TA₂ ____/____ Edema: ____ (0 a +++)

Drogas em uso: _____

Creatinina (mg/dl): 60 dias pré: _____ 30 dias pré: _____ Na coleta urina: _____

Proteinograma urinário: (anexar) nº: _____

β-2-microglobulina (anexar) nº: _____

Frasco-hora (a)	Volume (ml) (b)	Proteína (mg/dl) (c)	Proteína (total) (d)	Creatinina (mg/dl) (e)	Creatinina (total) (f)	IPC (c ÷ f)
1 -						IPC ₁
2 -						

Prot 24 h medida: _____ (g) Prot 24 h/1.73m²: _____ (g)

Creatinina urina de 24 horas: _____ (g)

Creatinina /kg (seco, ideal se IMC > 30) _____

Creatinina/kg mínima: _____ (Tabela Kampmann)

Depuração da creatinina endógena: _____ ml/min

Depuração da creatinina endógena/1,73m² _____ ml/min

Filtração glomerular (DTPA) _____ ml/min (somente pacientes sem edema)

Anexo C - Instruções para coleta de urina

Anexo C.1 - Instruções para coleta de urina - Pacientes nº 01 a 121

- 1.1. Ao acordar pela manhã, urinar no vaso sanitário (desprezar); anote o horário;
- 1.2. Após, e até a hora do almoço urine sempre no mesmo frasco (**frasco 1**). Anote no próprio frasco o horário do início e do fim desta coleta;
- 1.3. Do almoço até a janta, urine sempre no mesmo frasco (**frasco 2**). Anote no próprio frasco o horário do início e do fim desta coleta;
- 1.4. Da janta até a hora de deitar, urine sempre no mesmo frasco (**frasco 3**). Anote no próprio frasco o horário do início e do fim desta coleta;
- 1.5. Durante a noite até a manhã seguinte, urine sempre no mesmo frasco (**frasco 4**). *A última urina do frasco 4 deve ser no mesmo horário em que você urinou na manhã do dia anterior (urina desprezada no vaso sanitário)*. Anote no próprio frasco o horário do início e do fim desta coleta.
- 1.6. Entregar os 4 frascos com seu nome e os horários acima explicados no Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Aguarde na sala de espera para ser atendido (a) pelo seu médico. Você deverá estar em jejum para coleta de sangue.
- 1.7. Qualquer informação no dia da coleta, ligue para o telefone 316.8295 (das 8 às 20 horas) e fale com o Residente de plantão ou da Nefrologia Clínica.

Anexo C.2 - Instruções para coleta de urina - Pacientes nº 122 a 195

- 1.1. Ao acordar pela manhã, urinar no vaso sanitário (desprezar); anotar o horário.
- 1.2. Após, e até a hora do almoço, urine sempre no mesmo frasco (**frasco 1**). Anote no próprio frasco o horário do início e do fim desta coleta.
- 1.3. Do almoço até a manhã seguinte, urine sempre no mesmo frasco (**frasco 2**). *A última urina do frasco 2 deve ser no mesmo horário em que você urinou na manhã do dia anterior (urina desprezada no vaso sanitário)*. Anote no próprio frasco o horário do início e do fim desta coleta.
- 1.4. Entregar os 2 frascos com seu nome e os horários acima explicados no Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Aguarde na sala de espera para ser atendido (a) pelo seu médico. Você deverá estar em jejum para coleta de sangue.
- 1.5. Qualquer informação no dia da coleta ligue para o telefone 316.8295 (das 8 as 20 horas) e fale com o Residente de plantão ou na Nefrologia Clínica.

Anexo D - Instruções para identificação dos frascos de urina e sangue coletados

1. Os frascos de urina e sangue deverão conter:
 - a) nome do paciente;
 - b) registro do paciente no HCPA;
 - c) data da entrega.

2. As solicitações das dosagens deverão conter:
 - a) número de ordem do Protocolo de pesquisa;
 - b) número do Protocolo de pesquisa do GPPG – Projeto IPC nº 97079;
 - c) registro do paciente no HCPA.

3. Os resultados dos exames deverão ser anexados ao protocolo de pesquisa.

Anexo E - Revisão clínica e coleta de sangue***Preencher no dia da entrega da urina e coleta de sangue***

- 1.1 Descrição sumária das refeições no dia da coleta
-
-
- 1.2 Atividade física no dia da coleta
-
-
- 1.3 Medicamentos que usou no dia da coleta
-
-
- 1.4 Outros fatores
-
- 1.5 Pesar e medir altura (roupas leves e sem sapatos):
(registrar no protocolo de pesquisa)
- 1.6 Medir TA 3 com intervalo de 3'
(registrar no protocolo de pesquisa)
- 1.7 Anotar presença de edema e avaliar peso seco
(registrar no protocolo de pesquisa)
- 1.8 Encaminhar o paciente para coleta de sangue para creatinina
sérica (deve estar em jejum)

Anexo F – Fórmulas e medidas adotadas

1.1 Peso ideal (kg)

Homens : altura² (cm) x 24

Mulheres : altura² (cm) x 23

1.2 A superfície corporal (m²) será calculada pela fórmula proposta por Lam e Leung (1988)

$$\sqrt{\frac{[\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (kg)}]}{3600}}$$

1.3 Depuração da creatinina endógena (ml/min/1,73m²)

$$\frac{C_{Ur} \times V}{C_{Se}}$$

C_{Ur} = Creatinina urinária (mg/dl)

C_{Se} = Creatinina sérica (mg/dl)

V = Volume urinário (ml/min)

1.4 Índice Proteinúria/Creatininúria: mg/dl / mg/dl

1.5 Proteinúria de 24 horas: gramas/1,73m²

1.6 Tabela para validar a creatinina urinária

Tabela E1 - Creatinina urinária de 24 horas (mg/kg) (*)

Sexo / Idade	< 50 anos	≥ 50 anos
Masculino	18,5 a 25,0	15,7 a 20,2
Feminino	16,5 a 22,4	11,8 a 16,1

(*) Kampmann et al. (1974).

Nota: Excluir paciente se valores ≤ limites inferiores para idade e sexo.

1.7 Magnitudes dos efeitos estatísticos – Para o coeficiente de correlação (r) e diferenças entre médias (*effect-size statistic*, ES).

1.7.1 Cálculo do ES – Diferenças entre médias (x_1 e x_2) divididas pela média dos desvios-padrão (DP_o)

$$ES = (x_1 - x_2) / DP_o$$

1.7.2 Tabela de magnitude dos efeitos estatísticos para coeficiente de correlação (r) e diferenças entre médias (ES).

Tabela E2 - Magnitude dos efeitos estatísticos para o coeficiente de correlação (r) e para a diferença entre médias (ES)

	Trivial	Pequena	Moderada	Grande	Muito Grande	Quase perfeita
R	0 a 0,1	0,1 a 0,3	0,3 a 0,5	0,5 a 0,7	0,7 a 0,9	1
ES	0 a 0,2	0,2 a 0,6	0,6 a 1,2	1,2 a 2,0	2,0 a 4,0	∞

Fonte: J Cohen (1988).