

Proteinúria: avaliação clínica e laboratorial

José V. Morales¹, Joana Garcez², Raimar Weber²,
Charles L. Klamt², Elvino Barros¹

Proteinúria é um forte indicador de doença renal, e está presente em diversas síndromes. No presente artigo, os mecanismos fisiopatológicos que levam à proteinúria foram revisados, assim como os métodos disponíveis para sua detecção e quantificação, incluindo a fita reagente, proteinúria de 24 horas e o índice proteína/creatinina na urina. Atenção especial é dada à avaliação clínica dos pacientes com proteinúria, abordando os exames disponíveis e as situações em que são indicados. Um fluxograma para a investigação de pacientes com proteinúria é apresentado. Também ressaltamos a importância da proteinúria persistente na sua relação com a progressão de doenças renais.

Unitermos: Proteinúria, glomerulonefrite, síndrome nefrótica.

Proteinuria: clinical and laboratory approach

Proteinuria is a strong indicator of renal disease and it is present in many syndromes. Our objective is to review the pathophysiological mechanisms that lead to proteinuria, as well as the available methods for its detection and quantitation, including the dipstick, 24-hour proteinuria, and the urinary protein-creatinine ratio. We gave special attention to clinical evaluation of proteinuric patients, including the available exams and the situations in which they are indicated. An algorithm for the investigation of patients with proteinuria is presented. We also emphasized the importance of persistent proteinuria in its relation with the progression of renal diseases.

Key-words: Proteinuria; glomerulonephritis; nephrotic syndrome.

Revista HCPA 2000;20(3):264-274

Introdução

O glomérulo funciona como uma eficiente barreira à passagem de proteínas para a urina, selecionando as moléculas de acordo com o seu tamanho e carga elétrica. Isso permite uma pequena passagem de proteínas através de suas camadas para a cápsula de Bowman. Nos túbulos proximais, ocorre reabsorção da maior parte dessas proteínas filtradas, chegando uma pequena quantidade na urina.

A albumina plasmática representa menos de 50% destas proteínas, sendo o restante constituído por moléculas de peso molecular mais baixo, que sofrem pouca restrição pela barreira glomerular. A essas proteínas de origem plasmática juntam-se outras de origem tubular (1-4).

Em pacientes sem patologia renal, aproximadamente 60% das proteínas encontradas na urina são derivadas da filtração

¹ Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dr. José V. Morales, Rua: Ramiro Barcelos 2350/sala 2030 CEP: 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: mmorales@terra.com.br

² Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

pela barreira glomerular, sendo os outros 40% de origem tubular e do trato urinário inferior (4).

Mecanismo fisiopatológico da proteinúria

A detecção de uma quantidade anormal de proteínas na urina é um forte indicador de doença renal (4). O rim tem uma baixa taxa de transporte tubular máximo para reabsorção de proteínas. Por isso, o aumento da filtração de proteínas facilmente satura os mecanismos de transporte e a reabsorção é diminuída (1,2). Para definir o tipo de proteína na urina é necessário separar suas frações através de eletroforese no soro e/ou urina. Baseados nessa separação e em dados clínicos, é possível dividir a proteinúria em padrão glomerular ou tubular, indicando qual parte do néfron está comprometida (2,5). Um terceiro tipo de proteinúria é aquela designada como de alto fluxo, alta produção plasmática (*overflow*). Exemplos desse tipo de proteinúria são a presença de hemoglobina em processos hemolíticos, de mioglobina em patologias musculares e de imunoglobulinas nas gamopatias (1,2).

Portanto, são, basicamente 3 os mecanismos envolvidos na proteinúria patológica: 1) aumento da permeabilidade glomerular; 2) diminuição da reabsorção tubular e 3) presença de proteínas anormais na circulação (*overflow*) (tabelas 1 e 2).

Aumento da permeabilidade glomerular – as glomerulopatias

É a causa mais comum de proteinúria. Ocorre por comprometimento da parede capilar glomerular, seja por disfunção do sistema de “poros”, perda de cargas eletronegativas ou uma combinação desses dois mecanismos. Nesse tipo de proteinúria predomina a presença de albumina (1,4).

O conhecimento da proteinúria produzida por aumento da permeabilidade glomerular é derivado de estudos em animais. Ocorre em vários tipos de síndrome nefrótica e na nefropatia diabética. Nestes pacientes, predomina a filtração de macromoléculas de peso molecular superior a 50 Å. Apesar da

presença anômala das macromoléculas, a proteína urinária predominante nesses casos é a albumina, por ser a mais abundante das proteínas plasmáticas (20 vezes superior às de imunoglobulinas, por exemplo). Esse tipo de proteinúria é chamado de não seletiva, uma vez que nesses casos a parede glomerular não discrimina com eficiência entre proteínas de alto e baixo pesos moleculares (4,5).

O mecanismo da proteinúria por perda de cargas eletronegativas da parede é baseado principalmente no estudo de modelos experimentais. As 3 camadas que compõe o capilar glomerular (endotélio, membrana basal e epitélio) são eletronegativas (1,2). Diversas substâncias existentes nestas camadas (ácido siálico, heparan sulfato e sialoglicoproteínas) são responsáveis por essa eletronegatividade. Em condições normais, a albumina, que também contém cargas negativas, não atravessa a barreira do capilar glomerular (4). Em algumas glomerulopatias há perda ou redução do componente eletronegativo destas camadas e, nestes casos, a albumina tem sua passagem pelo glomérulo facilitada. Quando predomina a filtração de albumina, a proteinúria é considerada seletiva. Alteração na permeabilidade capilar glomerular pode levar a grandes perdas de proteínas. Em geral, esta perda é maior do que 2 g/24 horas (1,2,6).

Diminuição da reabsorção tubular – as tubulopatias

Os túbulos são capazes de reabsorver a maior parte das proteínas normalmente filtradas pelo glomérulo. Quando é observado um defeito no sistema de reabsorção de proteínas, teremos uma proteinúria de origem tubular. Neste caso, a filtração de macromoléculas ocorre de acordo com um padrão normal, ou seja, há no filtrado uma concentração semelhante de albumina (abundante no plasma mas pouco filtrada através do glomérulo) e de proteínas de baixo peso molecular (facilmente filtradas pelo glomérulo, mas menos abundantes). A reabsorção tubular não é seletiva e assim teremos uma proteinúria constituída de pouca quantidade de albumina e com

Tabela 1. Classificação de proteinúria

Tipo	Características Fisiopatológicas	Causas
Glomerular	Aumento da permeabilidade capilar glomerular a proteínas	Glomerulopatias primárias ou secundárias
Tubular	Diminuição da reabsorção tubular de proteínas do filtrado glomerular	Doença tubular ou intersticial
Superprodução	Produção aumentada de proteínas de baixo peso molecular	Gamopatia monoclonal, Leucemia

Tabela 2. Causas de proteinúria

Glomerular	Tubular
Glomerulopatias primárias: Alterações glomerulares mínimas Glomerulonefrite membranosa idiopática Glomeruloesclerose segmentar e focal Glomerulonefrite membranoproliferativa Nefropatia por IgA	Nefroesclerose Hipertensiva Doenças Tubulointerstitial devido a: Nefropatia por ácido úrico Nefrite intersticial aguda Síndrome de Fanconi Metais pesados Doença Falciforme AINEs Antibióticos
Glomerulopatias secundárias: Diabetes mellitus Amiloidose Pré-eclâmpsia Infecção Doenças do colágeno (ex. nefrite lúpica) Câncer gastrointestinal e pulmonar, Linfoma Rejeição crônica a transplante renal	Superprodução Hemoglobinúria Mioglobinúria Mieloma múltiplo Amiloidose
Glomerulopatias associadas a drogas Heroína, AINEs, penicilamina, metais pesados, Sais de ouro e lítio	

predomínio de proteínas de baixo peso molecular (4,6). As proteinúrias tubulares são de intensidade leve ou moderada, geralmente inferiores a 1,0-2,0 g em 24 horas. Doenças tubulares também incluem nefroesclerose hipertensiva e nefropatia túbulo intersticial causada por antiinflamatórios não esteróides (2,4).

Proteinúria devida à presença de proteínas anormais no plasma

O exemplo típico desse tipo de proteinúria é o mieloma múltiplo, onde há uma produção exagerada de imunoglobulinas. Em algumas situações, as células tumorais não produzem uma imunoglobulina completa, mas apenas

determinada região da sua molécula. Esses fragmentos de imunoglobulinas, conhecidos como proteínas de Bence-Jones, são lançados na circulação e, em razão de seu tamanho reduzido, são facilmente filtrados pelos glomérulos. A carga filtrada dessas proteínas anormais pode exceder a capacidade de reabsorção dos túbulos, ocasionando o aparecimento de uma proteinúria constituída quase exclusivamente de proteína anômala (1,2).

Medidas da Proteinúria

A excreção urinária de proteína é rotineiramente medida para a identificação e manejo das doenças renais (6,7). Uma variedade de métodos está disponível para quantificar a proteinúria, independente do tipo de proteína excretada.

Medida qualitativa da proteinúria através de fita

A maneira mais simples de medir a proteinúria é com o uso de fitas reagentes de imersão (*dipstick*). O resultado é dado em cruzes de + a ++++. Esta avaliação é semi-quantitativa e mede apenas albumina, não detectando proteínas de cadeias leves. Embora seja útil como rastreamento, apenas detecta uma concentração anormal das proteínas urinárias totais. Não é utilizado para avaliar efeitos de intervenções terapêuticas e nem controlar progressão da doença renal. O teste apresenta resultados falso-positivos em diversas situações: urina concentrada e contendo pigmentos e compostos de amônia, presença de penicilina, sulfonamidas, pus, sêmen, secreção vaginal e quando o pH urinário for alcalino (pH > 7,5). Resultados falso-negativos podem também ocorrer quando a urina for muito diluída ou quando a proteinúria não for constituída por albumina (1,2,4). Por isso, é importante a realização de um teste alternativo, que não a albumina, para diagnóstico de proteinúria. Nesse caso, o uso de teste turbidimétrico com ácido sulfossalicílico é indicado. O teste utiliza um pequeno volume de urina centrifugada com igual quantidade de ácido sulfossalicílico a 3%.

Turbidez ocorre com concentrações iguais ou superiores a 40 mg/dl (2,4).

Medida quantitativa da Proteinúria em 24 horas

O principal teste quantitativo, considerado como padrão-ouro, é a medida da proteína em urina de 24 horas. É utilizado como método diagnóstico, prognóstico e para medir resultados de intervenções terapêuticas (5-7).

Para quantificar a quantidade de proteína excretada, adiciona-se ácido sulfossalicílico a uma alíquota de urina e, após, faz-se a medida através de um fotômetro. Este método é mais sensível para a medida de albumina do que para as globulinas. O principal fator de erro na medida da proteinúria de 24 horas é a coleta inadequada, principalmente em crianças.

Índice Proteinúria/Creatinúria (IPC)

Ginsberg et al. (8) e Schwab et al. (9) inicialmente sugeriram a utilização da razão proteína/creatinina em amostras de urina como um método alternativo para estimar a proteinúria de 24 horas. Mais tarde, vários estudos foram feitos, principalmente em crianças com síndrome nefrótica, pacientes diabéticos, transplantados e em gestantes, mostrando que essa metodologia é adequada para diagnóstico e acompanhamento de pacientes com diferentes tipos de doenças renais (10-15).

O IPC tem mostrado uma boa correlação com a proteinúria de 24 horas em pacientes com função renal normal (16-20). Recentemente, avaliamos esse mesmo índice em pacientes portadores de glomerulopatias e graus variados de função renal. Encontramos uma boa correlação do índice mesmo naqueles pacientes com insuficiência renal crônica (7).

O uso da razão proteína/creatinina é simples por não haver necessidade de se coletar urina durante 24 horas, pois o método é feito com uma amostra isolada de urina (7,21,22). Um índice proteína/creatinina inferior a 0,2 na maioria das vezes indica uma proteinúria normal, enquanto um índice superior a 3,5 sugere proteinúria nefrótica (7-9).

Avaliação clínica do paciente com proteinúria

A medida da proteinúria tem importância diagnóstica, prognóstica e, em glomerulopatias, é o método mais eficaz para avaliar a resposta a uma intervenção terapêutica. Consideramos como valores normais de proteinúria a excreção de até 150 mg em 24 horas (23-26). Um aumento persistente da excreção urinária de proteínas é, em princípio, de natureza patológica.

Para a avaliação inicial, é fundamental um exame clínico completo, que inclui informações sobre as seguintes patologias: 1) nefropatia na infância ou edema em algum momento da evolução; 2) história familiar de nefropatia; 3) drogas em uso antes do início do edema; 4) doenças sistêmicas (diabetes, hepatopatia, colagenose, pneumopatias, hipertensão, obesidade, vasculites e outras); 5) infecções virais ou bacterianas; 6) história de alergia. Todos os pacientes devem fazer teste de função renal e cultura de urina. Os pacientes com proteinúria também devem ter o sedimento urinário avaliado, procurando sinais de glomerulopatias como hematúria, dismorfismo eritrocitário, cilindros hemáticos ou lipidúria. Se a proteinúria persiste e a história médica e exame físicos não são conclusivos, um ultrassom deve ser solicitado. Ele será importante na avaliação da estrutura, do tamanho e da morfologia renal. A biópsia renal deve ser feita em todos os pacientes com síndrome nefrótica, em pacientes com perda rápida de função renal, e quando houver proteinúria significativa (2,27,28). No Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, geralmente fazemos biópsia renal em pacientes com glomerulopatia com proteinúria superior a 1,0 g/24h e sem diagnóstico clínico evidente (6). As tabelas 2 e 3 mostram as principais causas de proteinúria e os principais exames que auxiliam no diagnóstico etiológico.

Nos pacientes assintomáticos, onde a proteinúria é descoberta por acaso, através de exame de urina rotineiro, devemos fazer 3 perguntas (2,4): 1) Qual a quantidade de proteína excretada? 2) Em que circunstâncias essa proteína está sendo excretada? 3) Qual o tipo de proteína excretada?

Qual a quantidade de proteína excretada?

A quantificação da proteína deve ser feita através de sua dosagem na urina de 24 horas. A quantificação da proteinúria é importante porque a maioria dos pacientes, com formas benignas de proteinúria isolada, excretam menos de 1 a 2 g/dia (1,2,7) (quadro 5). Em casos mais graves, a taxa de excreção urinária pode ser maior de 3,5 g/1,73m²/dia. Nessa situação, temos o que se denomina *proteinúria maciça* ou "*proteinúria nefrótica*", quase sempre associada à edema, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia, lipidúria, aumento da coagulação e instabilidade hemodinâmica. As principais causas secundárias são: nefropatia diabética, amiloidose e lúpus eritematoso sistêmico

Em que circunstâncias essa proteína está sendo excretada?

A situação clínica do paciente com proteinúria deve ser avaliada e, em geral, podemos dividi-la em transitória, persistente ou ortostática.

Proteinúria transitória

O paciente com proteinúria observada na fita reagente através de traços ou até 2+ deve repetir o teste com a primeira urina da manhã, pelo menos mais 2 vezes em um período não superior a 1 mês. Se o resultado for de 3+ ou mais, deve ser avaliado através da medida de proteinúria na urina de 24 horas e da pesquisa da origem: tubular ou glomerular; se for negativo, o paciente pode ter uma proteinúria transitória. Essa condição não está associada com aumento de morbidade ou mortalidade (2,6). A proteinúria transitória usualmente é menor de 0,5 g/24horas. É encontrada em pacientes após exercícios vigorosos, com insuficiência cardíaca congestiva, exposição ao frio, febre e desidratação. A proteinúria secundária a exercício extenuante é uma mistura de proteínas de alto e baixo peso molecular com presença de cilindros hialinos e granulares (1,2).

Tabela 3. Investigações a serem consideradas em proteinúria

Teste	Interpretação dos achados
Anticorpo antinuclear	Elevado no lúpus eritematoso sistêmico
Antiestreptolisina O	Elevado após glomerulonefrite estreptocócica
Complemento, C3 e C4	Níveis baixos: glomerulonefrites pós-estreptocócica e membranoproliferativa, nefrite lúpica
Glicemia de jejum	Elevada no diabetes mellitus
Hematócrito, hemoglobina	Baixos na insuficiência renal crônica
Anti-HIV, VDRL e sorologias para Hepatite	HIV, hepatite B e C, e sífilis têm sido associados a proteinúria glomerular
Albumina sérica e colesterol	Níveis de albumina diminuídos e colesterol aumentado aparecem na síndrome nefrótica
Eletrólitos séricos (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻ , Ca ²⁺ and PO ₄ ²⁻)	Faz um rastreamento para qualquer anormalidade decorrente de doença renal
Eletroforese de proteínas na urina e no Soro	Resultados anormais no mieloma múltiplo
Urato sérico	Além de cálculos, urato elevado pode causar doença tubulointersticial
Ultra-sonografia renal	Evidencia doença estrutural renal
Raio-x de tórax	Pode fornecer evidências de doença sistêmica (ex., sarcoidose)
Outros exames	Em várias situações clínicas

Proteinúria persistente

Quando a proteinúria é persistente nos testes com fita, deve ser determinada quantitativamente através da proteinúria de 24 horas ou do IPC em amostra isolada de urina. Uma cuidadosa anamnese e exame físico devem ser realizados, procurando doenças sistêmicas com envolvimento renal que possam explicar a proteinúria. Mais freqüentemente, essa situação reflete uma patologia renal ou doença sistêmica. Exemplo pode ser a proteinúria leve associada com insuficiência cardíaca congestiva. Outros pacientes podem apresentar glomerulopatias, diabete ou nefrosclerose por hipertensão.

Proteinúria Ortostática ou Postural

Pode ocorrer em 3 a 5% dos indivíduos jovens, aparentemente saudáveis. Nestes

pacientes a proteinúria é encontrada durante o dia, mas não à noite, quando a posição deitada é assumida. Em alguns pacientes, uma proteinúria persistente pode surgir mais tarde. Em geral, a perda de proteínas não excede 1 g/24 horas (1,2).

Para avaliar a possibilidade de proteinúria postural, o paciente é instruído a esvaziar a bexiga antes de deitar. Imediatamente ao levantar pela manhã, é feita a coleta da urina do período da noite. Depois de 2 horas em pé e caminhando, o paciente urina novamente. As 2 urinas, encaminhadas para o laboratório, são testadas para proteinúria. Se a primeira for negativa e a segunda é positiva, é dito que o paciente tem proteinúria postural (2,4,6).

Qual o tipo de proteína excretada?

Há três tipos básicos de proteinúria: glomerular, tubular ou por aumento de produção (*overflow*). Somente o tipo glomerular, em que

há excreção fundamentalmente de albumina, é detectado através da fita reagente utilizada rotineiramente no exame comum de urina. Mais detalhes já foram apresentados nos mecanismos fisiopatológicos e tabelas 1, 2 e 4.

Proteinúria e Progressão de Doença Renal

A proteinúria era considerada como um simples indicador de severidade da lesão renal. Hoje, sabe-se que as proteínas filtradas através do capilar glomerular são um fator de agressão e desempenham um papel importante na progressão das nefropatias (4,25).

Em glomerulopatias primárias ou secundárias, quanto maior a proteinúria mais rápida será a perda ou redução da função renal, independente do diagnóstico histológico inicial (2). Pacientes com glomerulopatias primárias e proteinúria inferior a 5 g/24h têm menor tendência a progredir para a insuficiência renal terminal, desde que haja controle de outros fatores de agressão como hipertensão, dislipidemia, diabetes e obesidade (2,24).

A proteinúria excessiva pode produzir alterações tubulares e intersticiais. Quantidades anormais de proteínas, após atravessarem o glomérulo e atingirem os túbulos proximais, sofrem endocitose, seguida de degradação pelos lisosomas. Entretanto, esse processo é limitado, e, acima de determinada quantidade, a proteína urinária produz congestão de organelas, edema e ruptura de lisosomas. Com isso, ocorre uma maior síntese de substâncias inflamatórias e vasoativas, como as citocinas e a endotelina,

importantes fatores para proliferação de fibroblastos e aumento da matriz mesangial. Isso leva, conseqüentemente, à fibrose. Um estudo feito pelo grupo italiano de pesquisa sobre o uso do ramipril classificou os pacientes em 4 grupos, de acordo com o nível da proteinúria (tabela 5). Foi observado que a redução mensal da filtração glomerular (ml/min/mês) foi maior nos pacientes com maior proteinúria (28). Assim, os tratamentos que reduzem a proteinúria são eficientes em retardar a progressão das glomerulopatias (23). Por outro lado, as glomerulopatias que se apresentam com proteinúrias maiores do que 3,5 g/24h, tanto em humanos como em animais, tendem a evoluir para a insuficiência renal crônica (3,5,24).

Em pacientes com alterações urinárias assintomáticas, a tendência de progressão para a doença renal crônica é muitas vezes independente do diagnóstico histológico inicial, e outros fatores, como hipertensão arterial, glicemia, dislipidemia, obesidade e grau de proteinúria são muito mais importantes (4,25,26).

Importância da medida da proteinúria em glomerulopatias

Como vimos, a medida da proteinúria tem importância no diagnóstico, prognóstico e na avaliação do resultado de intervenções terapêuticas. Os pacientes com glomerulopatia se apresentam para o nefrologista sob a forma de uma das 4 síndromes: 1) Síndrome nefrótica; 2) Alterações urinárias assintomáticas

Tabela 4. Relação entre a quantidade de proteinúria e as causas

Excreção Diária	Causa
0,15 a 2 g	Glomerulopatias leves Proteinúria tubular Proteinúria por superprodução
2,0 a 4,0 g	Geralmente glomerular
> 4 g	Sempre glomerular

(proteinúria não nefrótica com ou sem hematuria); 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 glomerulopatias (6). Nesses pacientes, 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 usam, por períodos prolongados, alguma droga imunossupressora (corticóide, ciclofosfamida, clorambucil, azatioprina e ciclosporina), isolada ou em combinação. A resposta ao tratamento é avaliada mensalmente por períodos que variam de 1 a 12 meses, e é fundamental como elemento prognóstico (2,4,23,26). A tabela 6

mostra as possíveis respostas ao tratamento imunossupressor.

A maioria dos pacientes com glomerulonefrite rapidamente progressiva, após serem tratados na fase aguda com drogas imunossupressoras, poderão apresentar seqüelas importantes devido à intensa agressão inicial. Eles devem ser avaliados regularmente a cada 30 ou 60 dias, por períodos prolongados. Nessas consultas é feito o controle dos seguintes fatores de progressão: hipertensão, obesidade, glicemia, controle dos níveis séricos dos lipídios e redução da proteinúria com o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e dietas apropriadas.

Na Figura 1 mostramos um fluxograma para a avaliação dos pacientes com diversos tipos de proteinúria.

Tabela 5. Influência da proteinúria na redução da função renal

Nível de proteinúria (g/24horas)	Redução da filtração glomerular (ml/min)	
	Mensal	Anual
≤ 1,0	0,13 ± 0,27	1,56
1,1 - 2,5	0,31 ± 0,19	3,72
2,5 - 4,0	0,61 ± 0,26	7,32
≥ 4,0	2,19 ± 1,03	26,28

Adaptado (28).

Tabela 6. Causas comuns de proteinúria benigna

Desidratação
Febre
Queimaduras
Processo inflamatório
Atividade física intensa
Doença ortostática

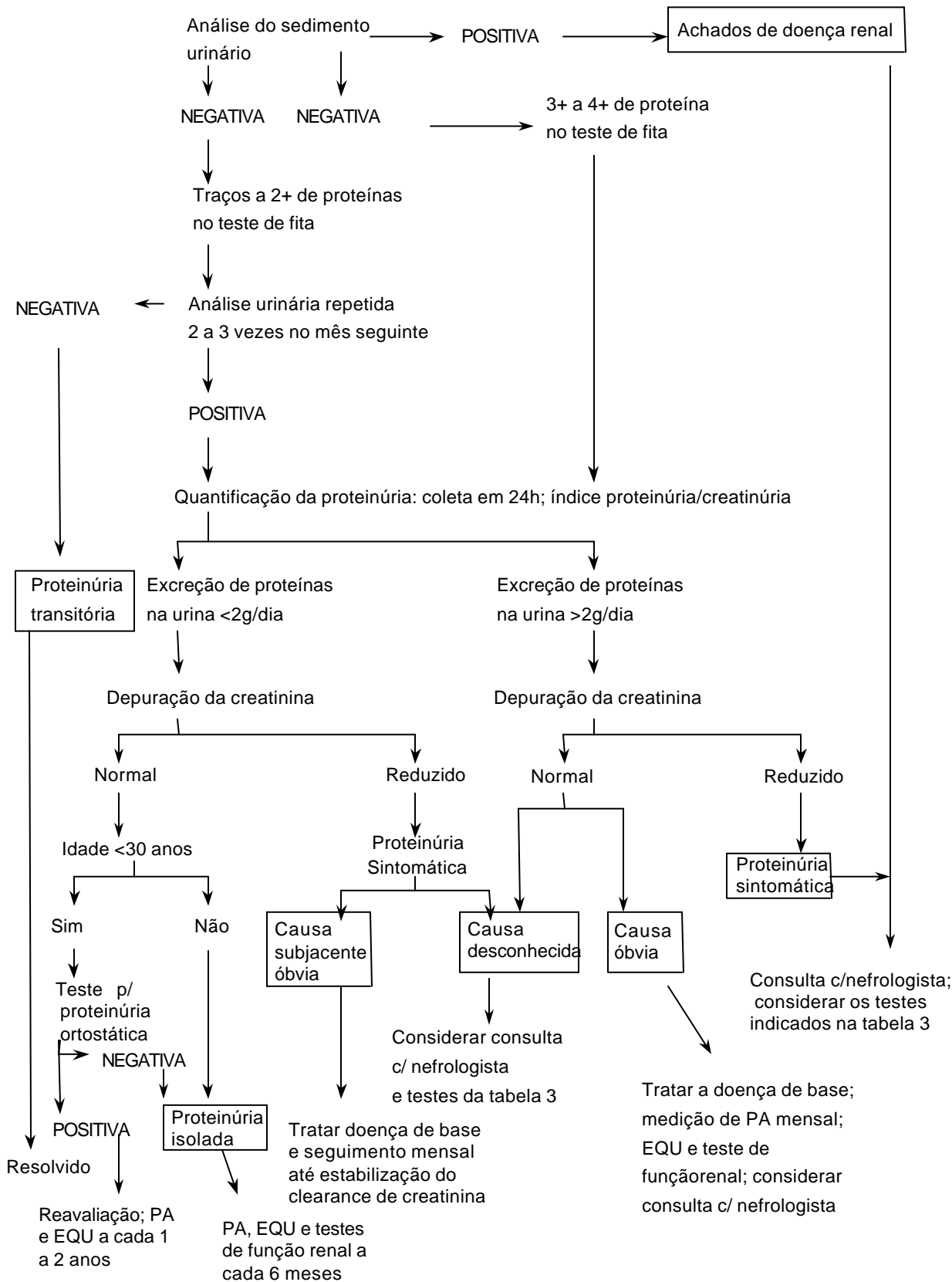


Figura 1. Fluxograma para avaliação de pacientes com proteinúria. PA = Pressão arterial; EQU = Exame qualitativo de urina.

Referências

1. Rose BD, Black RM, editors. Manual of Clinical Problems in Nephrology. Boston: Little Brown; 1988.
2. Cameron JS. Clinicopathologic correlations in glomerular disease. In: Kidney Disease. Present Status. Sommer W, editor. Baltimore: Williams & Wilkins; 1979. p. 76.
3. Ibels LS, Gyory AZ. IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine* 1994;73:79.
4. Remuzzi G. Abnormal protein traffic through the glomerular barrier induces proximal tubular cell dysfunction and causes renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995;4:339-42.
5. 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* 1997; 52(Suppl 63):S-87-S-92.
6. Morales JV. Síndrome de apresentação da glomerulopatias. In: Barros EG, Manfro RC, Thomé F, Gonçalves LF, editores. *Nefrologia, rotinas, diagnóstico e tratamento*. 2ª edição, Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 1998. Capítulo 14. p. 211-24.
7. Morales JV, Dorneles MS, Moura L, Louzado M, Weber R, Klamt C, et al. Use of Single Voided Urine Samples To Estimate Quantitative Proteinuria in Patients with Diminished Renal Function. *Journal of American Society of Nephrology* (abstract) oct 2000; p 92.
8. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *New Engl J Med* 1983;309:1543-46.
9. 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*. 1987; 147:943-44.
10. Steinhauslin F, Wauters JP. Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/creatinine ratio. *Clin Nephrol* 1995;43(2):110-15.
11. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997; 20(4):516-19.
12. 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* 1996; 38(1):8-12.
13. 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. *BMJ* 1998; 316: 504-9.
14. Robert M, Seandj F, Liston RM, Dooley KC. Random protein-creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 1997; 90(6):893-95.
15. Ramos JGL. Índice proteinúria/creatininúria em gestantes com hipertensão arterial. [tese de Doutorado]. Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1998.
16. Abitol C, Zillerruelo G, Freundlich M, Strauss J. Quantification of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic children. *J Pediatr* 1990; 116(2):243-47.
17. Boler L, Zbella EA, Gleicher N. Quantitation of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine samples. *Obstetrics & Gynecology* 1987;70:99-100.
18. 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* 1992;7(5)450-52.
19. Edwards OM, Bayliss RIS, Millen S. Urinary creatinine excretion as an index of the completeness of 24-hour urine collections. *Lancet* 1969;Nov 29:1165-6.
20. Houser M. Assesment of proteinuria using random urine samples. *J Pediatr* 1984;104:6, 845-8.
21. Lemann JJ, Doumas BT. Proteinuria in Health and Disease Assessed by Measuring the Urinary Protein/Creatinine Ratio. *Clin Chem* 1997;33/2: 297-9.
22. Combs CA, Wheeler BC, Kitzmiller JL. Urinary protein/creatinine ratio before and during pregnancy in women with diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:920-3.
23. 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* 1994;(Suppl 45): S174-S178.
24. Gansevoort RT, Navis GJ, Wapstra FH, De Jong PE, De Zeeuw D. Proteinuria and progression of renal disease: Therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6:133-40.
25. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990;38:384-94.
26. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney Int* 1998; 53(5):1209-16.
27. Lindow SW, Davey DA. The variability of urinary protein and creatinine excretion in patients with gestational proteinuric hypertension. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99 (11):869-72.
28. 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* 1997; 349(9069):1857-63.