

# Microalbuminúria em Pacientes com Diabete Melito: Como Valorizar

HELENA SCHMID  
MARCELLO CASACCIA BERTOLUCI

## SINOPSE

Após o aumento da sobrevida dos pacientes diabéticos pelo uso de insulina, o grande desafio à endocrinologia, para melhorar ainda mais o tempo e a qualidade de vida destes pacientes, é a detecção precoce e o tratamento das complicações crônicas do diabete melito. Entre estas, a mais grave é a nefropatia diabética, a qual acomete 30 a 40% dos pacientes. Para sua detecção precoce, vários laboratórios já colocam à disposição dos clínicos a possibilidade de pesquisar a existência de microalbuminúria. Em vista disso, faz-se uma análise crítica dos cuidados a serem tomados na coleta de urina e na interpretação dos resultados.

UNITERMOS: Nefropatia diabética, Microalbuminúria

Em 1963, Keen e Chlouverakis<sup>1</sup> desenvolveram um método para determinação de pequenas quantidades de albumina na urina, o qual permitiu verificar que antes de apresentar proteinúria pelos métodos

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS.

Endereço para separatas: Prof.ª Dr.ª Helena Schmid — Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica — Hospital de Clínicas de Porto Alegre — Rua Ramiro Barcelos, 2350, 6.º andar, sala 635 — CEP 90210, Porto Alegre, RS.

Recebido em: 06/04/89

Para modificação do autor em: 11/09/89

Recebido da última modificação em: 02/10/89

Aceito para publicação em: 04/12/89

## ABSTRACT

*Microalbuminuria in Diabetic Patients: how to Interpret*

After insulin had been available for use in the treatment of diabetic persons the survival of these patients increased but is far from reaching the values observed in normal persons because chronic complications, which have a high morbidity are not prevented. So the major challenge for endocrinologists is to find methods for precocious detecting and treating those complications. One complication diabetic nephropathy occurs in 30-40% of the patients with insulin dependent diabetes mellitus and recently it is known that it could be precociously detected if the patient has microalbuminuria. Today, several routine laboratories can measure the albumin urinary excretion rate for saying if the patient has or not microalbuminuria. In this paper a critical review is made of the methods to obtain the samples and the interpretation of the results.

UNITERMS: Diabetic nephropathy, Microalbuminuria

usualmente empregados — como o Albustix e a determinação de excreção de proteínas na urina de 24 horas —, pacientes com doença renal diabética revelam aumento da excreção urinária de albumina, a qual passou a ser denominada de microalbuminúria<sup>2</sup>. Em três estudos prospectivos foi demonstrado que a presença de microalbuminúria correlaciona-se com o posterior aparecimento de manifestações clínicas de glomeruloesclerose diabética<sup>3, 4, 5</sup>, de modo que atualmente a microalbuminúria é considerada como uma fase inicial da nefropatia diabética<sup>6</sup>.

Além disso, a verificação de que pacientes diabéticos em mau controle metabólico com microalbuminúria podiam voltar, após a compensação do diabete, a ter excreção urinária de albumina normal motivou muitos pesquisadores a iniciarem investigações em

busca de fatores controláveis que poderiam estar contribuindo para o aparecimento da nefropatia em 30 a 40% dos pacientes diabéticos. Nestes estudos foi verificado que, assim como a microalbuminúria, o aumento da filtração glomerular e da pressão arterial também são alterações preditivas do desenvolvimento da nefropatia<sup>6, 7</sup>.

Numa revisão realizada por vários pesquisadores que se dedicam ao estudo da doença renal do diabético, tais como Mogensen e Viberti<sup>8</sup>, é recomendado que aos pacientes diabéticos insulino-dependentes seja oferecido um programa de detecção de complicações que inclui a determinação da excreção urinária de albumina em repouso, oftalmoscopia, medida da pressão arterial, determinação do limiar vibratório, exame dos membros inferiores e controle metabólico através da determinação da hemoglobina glicosilada, bem como múltiplas avaliações da glicose sanguínea. Além de periodicamente avaliados quanto ao controle metabólico, os pacientes diabéticos devem ser examinados quanto a esses parâmetros logo após o diagnóstico e novamente após completar 3 e 6 anos de duração do diabetes. Se não houver evidências de complicações, os autores recomendam reavaliações completas a cada 2 ou 3 anos. Se são encontradas complicações, especialmente microalbuminúria, os pacientes devem ser seguidos mais intensivamente, utilizando-se o mesmo programa de detecção de complicações a cada 3 a 6 meses. Além disso, visando impedir a progressão ou até reverter as alterações encontradas, tais pacientes possivelmente se beneficiariam se submetidos a um controle metabólico estrito, bem como à manutenção de pressão arterial em torno de 130/80 mmHg, através de medidas anti-hipertensivas<sup>9</sup>.

Contudo, para valorizar o resultado de uma determinação da excreção urinária de albumina, devemos lembrar que existem inúmeros fatores que aumentam a perda de albumina na urina, tanto em indivíduos normais quanto em diabéticos, dificultando a avaliação clínica e, freqüentemente, oferecendo problemas quanto ao diagnóstico diferencial. Assim, além da nefropatia diabética incipiente, outros fatores causais de microalbuminúria devem ser considerados, tais como a presença de cetoacidose<sup>10</sup>, exercício físico<sup>11</sup>, hipertensão essencial<sup>12</sup>, insuficiência cardíaca<sup>13</sup>, outras doenças dos rins e vias urinárias<sup>13</sup>, sobrecarga hídrica<sup>14</sup>, dieta hiperprotéica<sup>15</sup>, acromegalia<sup>13</sup>.

Vários métodos têm sido descritos para a determinação da excreção urinária de albumina; entre outros, o eletroimunoensaio, o radioimunoensaio e o enzimaimunoensaio<sup>16</sup>. Em nossa experiência<sup>17</sup>, o maior problema nesta determinação não é a escolha do ensaio, mas, sim, a grande variação intra-individual, que é de 40 a 50%<sup>8, 16</sup>. Esta alta variabilidade ocorre independentemente do método de dosagem utilizado e quando são tomados todos os cuidados no sentido de impedir que os fatores previamente citados interfiram na coleta. Embora alguns autores tenham tentado obter a redução desta variabilidade pelo índice de creatinina, as diferenças são pequenas<sup>8</sup>. Deste modo, as

variações dia-a-dia do controle metabólico, dieta e produção de urina não parecem ser responsáveis pelo alto coeficiente de variação, que ocorre em controles e diabéticos e permanece inexplicado<sup>8</sup>. A consequência prática do conhecimento desta variabilidade é a recomendação de que, antes de tomar decisões sobre o nível de albuminúria de um determinado paciente, sejam realizadas pelo menos três dosagens de albumina urinária, com intervalo não superior a 1 mês entre as coletas, controlando a possibilidade de que a variação seja ainda maior que a esperada devido à presença de fatores adicionais que sabidamente aumentam a excreção de albumina. Se a média destes três fatores for considerada anormal, recomenda-se diminuir a ingestão protéica e intensificam-se medidas que visam a melhor controle metabólico e da pressão arterial. Na prática, isto deve ocorrer quando a média das três determinações for superior a 30 microgramas/min<sup>8, 16</sup>, todas as amostras tendo sido colhidas em período com início e término bem definidos, estando o paciente sem infecção urinária e fora do período de fluxo menstrual (ambos confirmados com EQU e urocultura), em condições de hidratação e dieta usuais e sem cetose. Devido à possibilidade de influência do exercício físico e da dieta modificarem a albuminúria, recomenda-se obter amostras noturnas ou durante 1 a 2 horas de permanência no laboratório.

Em nossa experiência, utilizando o eletroimunoensaio para dosagem da albumina, o coeficiente de variação dia-a-dia também é de 40%<sup>17</sup>. Esta variação tem sido obtida instruindo os pacientes que façam, em três ocasiões diferentes, coleta de urina, conforme as recomendações apresentadas na Figura 1.

1. Antes de deitar, esvaziar a bexiga e anotar o horário. O material obtido é desprezado.
2. Armazenar toda a urina eliminada a partir deste horário até a hora de levantar, guardando as amostras em um único frasco, na geladeira (entre 0 e 4 °C).
3. Anotar o horário da última coleta.
4. Com a maior brevidade possível, levar ao laboratório o material obtido (Se a urina não puder ser imediatamente trazida ao laboratório, recomenda-se mantê-la entre 0 e 4 °C e adicionar azida sódica a 2% na proporção de 1 ml de solução para 100 ml de urina).
5. Já no laboratório, deverão ser colhidas novas amostras de urina, para exame qualitativo e urocultura.

Figura 1 — Recomendações aos pacientes que se submeterão à coleta de urina para medida da excreção urinária de albumina.

Considerando os dados acima, podemos dizer que, se em um paciente diabético os três exames qualitativos de urina revelarem ausência de hematúria, nas culturas não houver ocorrido crescimento bacteriano e as coletas de urina tiverem sido realizadas com os cuidados recomendados previamente, a média das três dosagens nos fornecerá com maior segurança a possibilidade de que a excreção urinária de albumina esteja refletindo a existência ou não de nefropatia diabética incipiente. Se o valor obtido estiver acima de 30 microgramas de albumina/min, o paciente apresenta microalbuminúria.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Keen H and Chlouverakis C. An immunoassay for urinary albumin at low concentrations. *Lancet*, 1963; ii: 913-6.
- 2 Viberti GC, Wiseman MJ and Redmond S. Microalbuminuria: its history and potential for prevention of clinical nephropathy in diabetes mellitus. *Diabetic Nephropathy*, 1984; 3: 79-82.
- 3 Viberti GC, Hill RD, Jarret RJ et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet*, 1982; i: 1430-2.
- 4 Mathiesen ER, Oxenboll K, Johansen PA, Svendsen PA and Deckert T. Incipient nephropathy in Type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 1984; 26: 406-10.
- 5 Mogensen CE and Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent patients. *New England Journal of Med*, 1984; 311: 89-93.
- 6 Mogensen CE, Christensen CK and Vittinghuss E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*, 1983; 32 (suppl): 64-78.
- 7 Knowler WC, Bennet PH and Nelson RG. Pre-diabetic blood pressure predicts albuminuria after development of NIDDM. *Diabetes*, 1988; 37 (suppl 1): 120A, n° 477.
- 8 Mogensen CE et al. Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Investigation*, 1985-86; 9 (2): 85-95.
- 9 Mogensen CE. Therapeutic interventions in nephropathy of IDDM. *Diabetes Care*, 1988; 11 (suppl 1): 10-5.
- 10 Parving HH, Noer I, Deckert T et al. The effect of metabolic regulation on microvascular permeability of small and large molecules in short-term diabetics. *Diabetologia*, 1976; 12: 161-6.
- 11 Mogensen CE, Vittinghuss E and Solling K. Abnormal albumin excretion after two provocative renal tests in diabetes: physical exercise and lysine injection. *Kidney Int*, 1979; 16: 385-93.
- 12 Christensen CK. Rapidly reversible albumin and B-2-microglobulin hyperexcretion in recent severe essential hypertension. *J Hyperten*, 1983; 1: 45-51.
- 13 Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 1987; 31: 673-89.
- 14 Viberti GC, Mogensen CE, Keen H, Jacobson RJ and Christensen CK. Urinary excretion of albumin in normalman: the effect of water loading. *Scand J Clin Lab Invest*, 1982; 42: 147-51.
- 15 Brenner BM, Meyer TW and Hosteter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of haemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *New Engl J Med*, 1982; 307: 652-9.
- 16 Viberti GC and Wiseman MJ. The kidney in diabetes significance of the early abnormalities. In: Long term complications of diabetes. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 1986; 15 (4): 753-82.
- 17 Schmid H, Coimbra T, Bertoluci MC. Determinação da excreção urinária de albumina por eletroimunoensaio (EIE). *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 1989; 30 (1), no prelo.