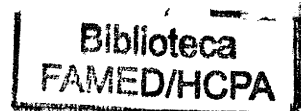


UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA

MESTRADO E DOUTORADO



**DETERMINAÇÃO DE ALBUMINA EM AMOSTRA DE URINA
CASUAL PARA DIAGNÓSTICO DE NEFROPATIA DIABÉTICA**

THEMIS ZELMANOVITZ

Orientadora: Profa. Dra. Mirela Jobim de Azevedo

Co-orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Gross

Porto Alegre, dezembro de 1995.

Biblioteca
FAMED/HCPA

Este trabalho é dedicado

Aos imigrantes Jeronymo (in memoriam) e Paulina Zelmanovitz e Geni (in memoriam) e Isaac Starosta, meus avós, que deram origem a uma família muito especial.

Ao Dr. Walter Zelmanovitz, meu pai, em quem me inspiro. Exemplo de médico, amigo, colega e ser humano.

a Profa. Paulina Zelmanovitz, minha mãe e melhor amiga. Especial professora dos meus contínuos aprendizados.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Mirela Jobim de Azevedo, pelo apoio, companheirismo, carinho e incansável dedicação à realização deste trabalho, assim como à minha formação profissional. Exemplo singular de médica, pesquisadora e amiga.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Jorge Luiz Gross, pelo estímulo e constante dedicação durante este estudo e na minha formação. Sempre presente com suas idéias e inspiração.

À pequena Luiza Gross, que propiciou um clima muito especial para a realização deste trabalho.

Ao meu esposo Marco Solon Axelrod, personagem especial durante a minha formação profissional e na realização deste estudo pelo grande estímulo e compreensão. Exemplo de criatividade, profissionalismo e combatividade.

Ao meu irmão Flávio Zelmanovitz, grande amigo e colega, com quem divido bons momentos da vida e da formação profissional.

Ao Prof. Dr. Sérgio Menna Barreto pela amizade e especial estímulo durante a minha formação profissional.

Ao Prof. Dr. Alberto Rosa, exemplo de chefe e colega, pela colaboração e apoio na fase de execução do curso de Mestrado.

Ao Prof. Jarbas R. Oliveira pela especial dedicação durante as atividades no Laboratório de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A Dra. Maristela O. Beck pela amizade e especial contribuição dispensadas durante a convivência em atividade de pós-graduação.

Ao Dr. Luiz Carlos Amon pelo sentido de coleguismo e colaboração durante as atividades do Ambulatório de Medicina Interna.

Ao Dr. Gledison Gastaldo e Dra. Carmen Pilla e^a a todos os funcionários do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela constante disponibilidade e especial atenção nas dosagens bioquímicas.

Ao Prof. Dr. Eduardo Ludwig e colegas do Serviço de Medicina Nuclear pela especial dedicação sempre dispensada.

Ao Laboratório de Radioimunoensaio em especial Dr. Francisco Lulhier pela contribuição dada neste trabalho.

Aos colegas Prof. Dr. Rogério Friedman, Dra. Sandra Silveiro, Dra. Miriam Pecis e Dr. Luiz Henrique S. Canani pela colaboração em todas as fases deste trabalho.

Aos acadêmicos Mariana Tatsch e Alexandre Paggi pela colaboração no atendimento e coleta de dados dos pacientes.

À secretária Rosângela Rodrigues pela intensa dedicação e competência nas suas atividades.

A todos aqueles que tiveram alguma participação na realização e conclusão deste estudo.

**Biblioteca
FAMED/HCPA**

SUMÁRIO

| | |
|--------------------------------------|----|
| ABREVIATURAS | 08 |
| SINOPSE | 10 |
| SUMMARY | 13 |
| INTRODUÇÃO | 16 |
| OBJETIVOS | 31 |
| I. Objetivos principais | 31 |
| II. Objetivo secundário | 32 |
| MATERIAL E MÉTODOS | 33 |
| Delineamento do estudo | 33 |
| Objetivos principais 1.1 e 1.2 | 33 |
| Objetivos principais 2.1 e 2.2 | 35 |
| Objetivo secundário | 38 |
| Métodos | 38 |
| Análise estatística | 40 |

| | |
|---|-----|
| RESULTADOS | 44 |
| I.1. Avaliação do método imunoturbidimétrico para medida de EUA em pacientes com DM | 44 |
| I.2. Avaliação da medida de albumina em amostra casual para diagnóstico de nefropatia diabética..... | 53 |
| II. Análise da EUA e da proteinúria de 24 horas em pacientes com DM | 73 |
| DISCUSSÃO | 76 |
| I.1. Avaliação do método imunoturbidimétrico para medida de EUA em pacientes com DM. | 76 |
| I.2. Avaliação da medida de albumina em amostra casual para diagnóstico de nefropatia diabética | 81 |
| II. Análise da EUA e da proteinúria de 24 horas em pacientes com DM | 93 |
| CONCLUSÕES | 96 |
| BIBLIOGRAFIA | 97 |
| APÊNDICES | 117 |

ABREVIATURAS

| | |
|-----------------|--|
| AC : | amostra de urina diurna casual |
| ALB : | concentração de albumina na amostra de urina diurna casual |
| CV : | coeficiente de variação |
| Cvs: | coeficientes de variação |
| DM : | diabete melito |
| DM I : | diabete melito dependente de insulina |
| DM II : | diabete melito não dependente de insulina |
| E : | especificidade |
| EUA : | excreção urinária de albumina |
| HAS : | hipertensão arterial sistêmica |
| IMC : | índice de massa corporal |
| Índice alb/cr : | índice albumina/creatinina |
| ITM : | imunoturbidimetria |
| MACRO : | macroalbuminúrica |
| MICRO : | microalbuminúrica |
| ND : | nefropatia diabética |
| NORMO : | normoalbuminúria |

PEG : polietilenoglicol
RIE : radioimunoensaio
S : sensibilidade
VPN : valor preditivo negativo
VPP : valor preditivo positivo



SINOPSE

A nefropatia diabética acomete até 30% dos pacientes com DM. Além da mortalidade por insuficiência renal está relacionada com aumento da morbimortalidade cardiovascular. A recomendação atual é que o diagnóstico deve ser realizado pela medida da albumina urinária tanto na fase de nefropatia incipiente (microalbuminúria: EUA ≥ 20 e < 200 $\mu\text{g}/\text{min}$) quanto na nefropatia clínica (macroalbuminúria: EUA > 200 $\mu\text{g}/\text{min}$). A ITM é uma técnica simples e prática para a medida de EUA. A medida de albumina em amostra de urina pode ser utilizada para triagem e diagnóstico de ND. Os objetivos do presente estudo foram: 1) verificar a acurácia da medida de EUA por ITM, comparada com o RIE, na avaliação de pacientes com diferentes graus de comprometimento renal pelo DM, 2) avaliar o desempenho das medidas de albumina (ALB; índice alb/cr) por ITM em AC para o diagnóstico de microalbuminúria e macroalbuminúria, determinando os pontos de corte da ALB e do índice alb/cr que melhor classificam os pacientes com ND, através de curvas "ROC" e 3) analisar a correlação da EUA com a proteinúria de 24-h e determinar a proporção da albumina em relação às proteínas totais em urina de 24-h nos diferentes estágios de ND.

Para responder o primeiro objetivo, foram avaliadas 101 amostras de urina de 24-h (24 pacientes com DM I e 56 com DM II), divididas em NORMO (n=43),

MICRO (n=28) e MACRO (n=30), de acordo com as medidas de EUA por RIE. O coeficiente de correlação (rS) de Spearman das dosagens por RIE e ITM foi 0,98 (n=101) (p<0,001). Os coeficientes de correlação nas amostras NORMO, MICRO e MACRO foram , respectivamente, rS=0,78, rS=0,75 e rS=0,90 (p<0,001). Foram separadas 10 amostras de urina (3 NORMO, 4 MICRO e 3 MACRO) para determinar o CV intra-ensaio médio das medidas de EUA por ITM, sendo realizadas 10 medidas de cada amostra. Para o CV interensaio médio foram utilizadas 9 amostras de urina (3 NORMO, 3 MICRO e 3 MACRO), sendo feitas 3 medidas de cada uma delas em 3 diferentes "kits" e diferentes condições técnicas. O CV intra-ensaio médio foi 4,5% e o CV interensaio médio foi 10,98%.

Para responder o segundo objetivo, foram incluídas 123 amostras de urina de 24-h seguidas das 123 AC (95 pacientes com DM II), divididas em NORMO (n=54), MICRO (n=44) e MACRO (n=25), de acordo com a EUA de 24-h medida por ITM. O coeficiente de correlação da ALB e do índice alb/cr em AC com a EUA de 24-h foi 0,91 e 0,92, respectivamente. Para o diagnóstico de microalbuminúria, os valores de ponto de corte foram 16,9 mg/L (S=100%;E=79,6%) para ALB e 15,0 mg/g (S=100%;E=74,1%) para o índice alb/cr em AC. Na análise das curvas "ROC" (n=98; 54 NORMO e 44 MICRO), não se observou diferença entre as áreas sob as curvas para ALB (0,9766) e para o índice alb/cr (0,9689) (p=0,3). Para o diagnóstico de macroalbuminúria, os valores de ponto de corte foram 174,6 mg/L (S=100%;E=86,4%) para ALB e 116,6 mg/g (S=100%;E=56,8%) para o índice alb/cr em AC. Na análise das curvas "ROC" para diagnóstico de macroalbuminúria (n=69; 44 MICRO E 29 MACRO), não se observou diferença entre as áreas sob as curvas para ALB (0,9868) e

para o índice alb/cr (0,9614) ($p=0,1$). Os pontos de corte diferiram entre as mulheres (microalbuminúria: 16,9 mg/L e 23,1 mg/g; macroalbuminúria: 296,2mg/L e 477,7 mg/g) e nos homens (microalbuminúria: 24,3 mg/L e 15,0 mg/g; macroalbuminúria (174,6 mg/L e 116,6 mg/g). Entretanto não se observou diferença entre o desempenho das medidas de albumina em amostra casual entre homens e mulheres quando avaliadas as áreas sob as curvas.

Para avaliar o terceiro objetivo, foram analisadas 217 amostras de urina de 24-h (167 pacientes), divididas em NORMO ($n=84$), MICRO ($n=78$) e MACRO ($n=55$), baseando-se na EUA de 24-h por ITM. O coeficiente de correlação das dosagens de EUA e da proteinúria de 24-h foi de 0,95. As proporções médias de albumina em relação às proteínas totais em urina de 24-h foram 16,8%, 44,2% e 47,1% nos grupos NORMO, MICRO e MACRO, respectivamente.

Conclui-se que 1) a determinação da EUA por ITM é exata e precisa, podendo ser utilizada para avaliação dos pacientes com DM em diferentes estágios de ND; 2) as medidas de albumina em AC apresentam sensibilidade e especificidade adequadas para o diagnóstico de microalbuminúria e macroalbuminúria e, 3) a medida de EUA apresenta forte correlação com a proteinúria de 24-h e sua proporção aumenta significativamente a partir do diagnóstico de microalbuminúria.

SUMMARY

Diabetic nephropathy (DN) occurs in approximately 30% of diabetic patients. It is associated to a higher risk of mortality due to renal failure and cardiovascular disease. It is currently recommended that urinary albumin excretion rate (UAER) should be used to diagnose both incipient (microalbuminuria: UAER ≥ 20 and < 200 mcg/min) and overt diabetic nephropathy (macroalbuminuria: UAER ≥ 200 $\mu\text{g}/\text{min}$). Immunoturbidimetry (ITM) is a simple and practical technique to measure UAER. The determination of urinary albumin in a random specimen may be used both for screening and diagnosis of DN. The aims of the study are: 1) to verify the accuracy of UAER measurement by ITM compared to RIA, in the evaluation of patients in different degrees of diabetic renal involvement; 2) to evaluate the performance of albumin measurements (albumin concentration (ALB) and albumin-to-creatinine ratio (alb/cr ratio) by ITM in random urine specimens in the diagnosis of microalbuminuria and macroalbuminuria; and to determine the cutoff values both for ALB and alb/cr ratio values that best classify patients with DN, using ROC curves; and 3) to determine the correlation coefficient between UAER and 24-h proteinuria and the proportion of albumin to 24-h total urinary protein excretion in different stages of DN.

To answer the first objective 101 24-h urine specimen (24 insulin-dependent diabetes mellitus and 56 with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) were analysed and divided into normoalbuminuric (NORMO) (n=43), microalbuminuric (MICRO) (n=28) and macroalbuminuric (MACRO) (n=30), according to UAER measured by RIA. Spearman's correlation coefficient (rS) between RIA and ITM measurements was 0,98 (n=101) ($p < 0,0001$). The rS values in NORMO, MICRO and MACRO samples was respectively 0,78, 0,75 and 0,90 ($p < 0,0001$). Mean intrassay CV was 4,5% and mean interassay CV was 10,98%.

To answer the second question, 123 24-h urine samples with 123 diurnal random urine specimens (RS) (95 patients with NIDDM) were divided into NORMO (n=54), MICRO (n=44) and MACRO (n=25), based on 24-h UAER measured by ITM. The rS values between ALB and 24-h UAER and alb/cr ratio and 24-h UAER were 0,91 and 0,92, respectively. The cutoff values for the diagnosis of microalbuminuria were 16,9 mg/L (sensitivity (S)=100%; specificity (E)=79,6%) for ALB and 15,5 mg/g (S=100%; E=74,1%) for alb/cr ratio in RS. The areas under the ROC curves (n=98, 54 NORMO and 44 MICRO) were not different for ALB (0,9766) and alb/cr ratio (0,9689) ($p=0,3$). For the diagnosis of macroalbuminuria, the cutoff values were 174,6 mg/L (S=100%; E=86,4%) for ALB and 116,6 mcg/min (S=100%; E=56,8%) for alb/cr ratio in RS. The areas under the ROC curves (n=69; 44 MICRO and 29 MACRO) were not different for ALB (0,9868) and alb/cr ratio (0,9614) ($p=0,1$). Performance of albumin measurements in RS were not different among males and females.

To evaluate the third objective, 217 24-h urine samples (167 patients) were divided in NORMO (n=84), MICRO (n=78) and MACRO (n=55), based on 24-h UAER measured by ITM. The correlation coefficient between 24-h UAER and 24-h proteinuria was 0,95. The mean percentages of albumin to total proteins in 24-h urine samples were 16,8%, 44,2% and 47,1% in NORMO, MICRO and MACRO groups, respectively.

It is concluded that: 1) UAER determination by ITM is exact and precise and can be used for the evaluation of diabetic patients at different stages of DN; 2) albumin measurements in RS provide adequate sensitivity and specificity for the diagnosis of microalbuminuria and macroalbuminuria; and 3) 24-h UAER measurement is strongly correlated with 24-h proteinuria and the proportion of albumin in total protein is significantly higher in micro- and macroalbuminuria when compared with normoalbuminuria.

INTRODUÇÃO

A nefropatia diabética (ND) é a principal causa isolada de insuficiência renal crônica terminal sendo responsável por 28% dos casos nos Estados Unidos ^(28b) e é a principal causa de morte nesses pacientes ^(62b). No Brasil a prevalência de pacientes com Diabete Melito (DM) em insuficiência renal crônica terminal, segundo o último levantamento da Sociedade Brasileira de Nefrologia, é de 6,7% ⁽¹⁰²⁾. Estima-se que a prevalência de ND nos pacientes com Diabete Melito não dependente de insulina (DM II) varia de 10 a 40% ^(43,59,79,131) e nos pacientes com Diabete Melito dependente de insulina (DM I), 30 a 40% ⁽⁴⁰⁾.

Tradicionalmente, a nefropatia clínica tem sido definida pelo aparecimento de proteinúria em urina de 24 horas superior a 0,5 g, na ausência de outras causas de proteinúria (insuficiência cardíaca, infecção urinária ou outras doenças renais).

Os métodos rotineiros para detecção de proteinúria são sabidamente pouco sensíveis, tornando-se positivos somente quando a excreção urinária de proteína total encontra-se 3 a 4 vezes acima do normal ⁽¹²⁸⁾. No início dos anos 60 já havia a premissa de que níveis mais baixos e subclínicos de excreção urinária de proteínas indicariam alterações renais precoces nos pacientes com DM ⁽¹²⁸⁾. Neste sentido, sendo

a albumina o principal componente das proteínas totais urinárias na proteinúria persistente da ND clínica ⁽¹²⁷⁾, a sua medida em fases precoces poderia ser útil. Desenvolveu-se então o método de radioimunoensaio para medida de baixos níveis de albumina urinária não detectáveis pelos métodos de rotina ^(61,62). Esta técnica foi inicialmente descrita por Keen e Chlouverakis em 1963, tendo sido observado um aumento de excreção urinária de albumina (EUA) em pacientes com DM em um estudo populacional para triagem de DM realizado na cidade inglesa de Bedford ^(61,62). O aumento da EUA foi confirmado posteriormente em pacientes com DM II ⁽⁶⁴⁾, pacientes com DM I recém diagnosticados ⁽⁸⁵⁾ e em pacientes com DM e mau controle metabólico ⁽⁹⁵⁾. Assim surgiu o termo microalbuminúria.

Segundo Viberti ⁽¹²⁸⁾, nos indivíduos normais a EUA varia entre 2,5 e 26,0 mg/24 horas, sendo a média geométrica aproximadamente 9,5 mg/24 horas, definindo estes níveis de EUA como normoalbuminúria. A albumina representa até 11% das proteínas totais urinárias nesta faixa. Nos pacientes com DM com proteinúria detectada nos métodos de rotina, a EUA encontra-se acima de 200-250 mg/24 horas, o que corresponde a aproximadamente 50% das proteínas totais urinárias. Entre estas duas faixas, existe uma extensa variação de EUA presente nos pacientes com DM sem proteinúria evidente, na qual a albumina representa até 22% das proteínas totais urinárias ⁽¹²⁸⁾.

A detecção da microalbuminúria assumiu importância a partir da década de oitenta, pela constatação em 4 coortes independentes de pacientes com DM ^(71,82,96,123)

de que a elevação da EUA a partir de determinados níveis era capaz de prever o desenvolvimento de nefropatia diabética clínica. Os valores de EUA considerados como microalbuminúria diferiram entre os autores, provavelmente devido a diferença na padronização de coletas urinárias, nos grupos de pacientes estudados e tempo de acompanhamento ⁽⁸³⁾. Estes estudos prospectivos tentaram determinar os valores críticos de EUA considerados de risco para nefropatia clínica (Tabela I). No estudo de Parving e colaboradores ⁽⁹⁶⁾, o qual acompanhou os pacientes por 6 anos e utilizou coleta de urina de 24 horas, o valor encontrado de EUA foi de 40 mg/24 horas. Viberti e colaboradores ⁽¹²³⁾, utilizando coleta urinária noturna, determinaram o valor de 30 µg/min, com um tempo de acompanhamento dos pacientes de 14 anos. No estudo de Mongensen e Christensen ⁽⁸²⁾, o valor obtido foi de 15 µg/min em coleta de urina de 1 a 2 horas, tendo sido os pacientes acompanhados durante 6 a 14 anos. Finalmente, no estudo de Mathiesen e colaboradores ⁽⁷¹⁾, com um tempo de acompanhamento de 6 anos, utilizando coleta de urina de 24 horas, o valor considerado preditivo para desenvolvimento de nefropatia clínica foi 70 µg/min. Posteriormente, em 1989 foi publicado um consenso que estabeleceu que valores entre 20 a 200 µg/min de EUA caracterizavam a etapa de microalbuminúria ⁽⁴⁸⁾. Recentemente um grupo de especialistas patrocinado pela “American Diabetes Association” e “National Kidney Foundation” referendou as linhas gerais do consenso anterior ⁽²¹⁾.

O fato de determinado valor de EUA representar risco para o desenvolvimento de ND não significa que todos os pacientes vão desenvolver. Nos trabalhos iniciais

(71,82,96,123) sobre microalbuminúria, em média 86% de todos os pacientes com valores considerados críticos evoluíram para a nefropatia clínica no tempo de acompanhamento descrito em cada estudo. Já um estudo dinamarquês ⁽¹⁾ recentemente observou que apenas 20% dos pacientes com DM I e microalbuminúria desenvolveram nefropatia clínica num período de acompanhamento de 5 anos. Mesmo extrapolando a velocidade de progressão da EUA nestes pacientes para um período de acompanhamento maior, apenas 50% dos pacientes com microalbuminúria desenvolveriam ND. Estes autores observaram que o cálculo do aumento anual (em torno de um aumento maior do que 5% ao ano) dos níveis de EUA seria a melhor maneira de identificar os pacientes com DM com risco de desenvolver ND. É possível que esta redução seja devido a um melhor controle do DM que vem sendo seguido face as informações sobre controle metabólico e complicações crônicas ⁽¹¹⁵⁾.

A presença de microalbuminúria caracteriza a fase de nefropatia incipiente que precede a nefropatia clínica (macroalbuminúria). Pacientes com microalbuminúria já apresentam características clínicas semelhantes às daqueles com macroalbuminúria, como níveis pressóricos elevados ^(46,71,82,87,133), alterações do perfil lipídico ^(58,101), alterações morfológicas e estruturais renais ⁽¹⁵⁾, alterações ecocardiográficas ⁽¹⁰⁴⁾, alterações do fibrinogênio plasmático ⁽⁴²⁾, assim como evidências de disfunção do endotélio vascular ⁽¹⁰⁹⁾ quando comparados aos pacientes normoalbuminúricos. Além da associação de microalbuminúria com o desenvolvimento de nefropatia clínica ^(71,82,96,123) existe também associação com doença cardiovascular ⁽⁷⁷⁾ em pacientes com DM I. De fato foi demonstrado prospectivamente que a presença de

microalbuminúria em pacientes com DM I representa um risco relativo de mortalidade cardiovascular de cerca de 2,94 quando comparado com pacientes normoalbuminúricos⁽⁷⁷⁾. Em pacientes com DM II o aumento persistente de EUA prediz uma maior mortalidade, mas não necessariamente prevê a insuficiência renal progressiva^(30,53,72). A importância da detecção de microalbuminúria em pacientes com DM II é reforçada pela recente observação de Mattock e colaboradores⁽⁷³⁾. Estes autores, ao estudarem prospectivamente pacientes com DM II, demonstraram que a microalbuminúria é capaz de prever a mortalidade por todas as causas, especialmente a cardiovascular, independente da presença de outros fatores de risco, como dislipidemias e doença cardíaca coronariana prévia. A evidência da ingestão aumentada de álcool e do tabagismo como fatores de risco para a microalbuminúria reforça a associação desta última com a doença cardiovascular⁽⁷⁸⁾.

A microalbuminúria ocorre em 30 a 45% dos pacientes com DM I especialmente naqueles com mais de 10 anos de duração da doença⁽¹²⁵⁾. Nos pacientes com DM II, a prevalência de EUA aumentada varia de 13 a 26%^(24,30,55,97,123) e em contraste com os pacientes com DM I, a microalbuminúria ocorre em cerca de 20% dos pacientes na ocasião do diagnóstico do DM^(97,120).

Entre outros, alterações hemodinâmicas assim como modificações nas propriedades da barreira glomerular têm sido implicadas na gênese da microalbuminúria. A hipertensão capilar glomerular é um provável fator patogênico para a injúria glomerular⁽¹³⁵⁾. Observou-se que elevações na pressão hidráulica

transcapilar levariam a um aumento na produção da matriz mesangial e ao espessamento da membrana basal ⁽⁵⁰⁾. Somado a isto, alterações na permeabilidade e seletividade da membrana promoveriam um aumento da permeabilidade às macromoléculas implicando no aparecimento da microalbuminúria ^(124,127).

Uma série de fatores estão relacionados ao aumento da EUA, entre eles o controle metabólico, níveis de pressão arterial e ingestão proteica. Com base nestas observações, algumas medidas terapêuticas têm sido utilizadas visando intervir precocemente na história natural da ND, no intuito de evitar ou postergar a instalação da nefropatia clínica. Entre elas estão o controle metabólico estrito ^(65,115,116), a utilização de agentes anti-hipertensivos, em especial os bloqueadores da enzima conversora ⁽⁷⁰⁾ e a manipulação do conteúdo proteico da dieta ⁽¹⁶⁾.

A etapa da macroalbuminúria se caracteriza por uma perda de função renal progressiva, ocorrendo uma diminuição média da filtração glomerular de cerca de 1 ml/min/mês em pacientes com DM I ^(84,122), sendo que o tempo médio para o desenvolvimento da insuficiência renal, sem intervenções terapêuticas específicas, é de 7 anos ⁽²⁷⁾. Portanto, no momento em que é feito o diagnóstico de ND clínica, as lesões renais já estão em estágio avançado e irreversível. Já em pacientes com DM II a velocidade de perda da função renal parece ser menor do que aquela observada nos pacientes com DM I ⁽³⁶⁾. São considerados fatores de risco para o desenvolvimento de macroalbuminúria em pacientes com DM II: idade avançada, obesidade, duração conhecida do DM acima de 10 anos, presença de Hipertensão Arterial Sistêmica

(HAS) e mau controle metabólico ⁽⁴¹⁾. Complicações crônicas como a nefropatia, retinopatia e neuropatia normalmente ocorrem simultaneamente ⁽⁶⁶⁾. Ainda, os fatores de risco que influenciam a macroalbuminúria são os mesmos relacionados à macroangiopatia (cardiopatia isquêmica, doença cerebrovascular e doença de vasos periféricos de membros inferiores). Entre os pacientes com nefropatia e DM II a doença cardiovascular é a principal causa de morte ⁽⁹¹⁾.

O Consenso da “American Diabetes Association” e da “National Kidney Foundation” definiu valores de EUA diagnósticos para ND assim como forma de acompanhamento da ND tanto nos pacientes com DM I como nos com DM II ⁽²¹⁾. Foi sugerido que a dosagem de EUA seja utilizada tanto para o diagnóstico de microalbuminúria quanto para o diagnóstico de nefropatia clínica (macroalbuminúria) utilizando-se urina com tempo marcado e/ou amostra de urina casual. Os valores discriminatórios de EUA na urina com tempo marcado para definir os diferentes estágios da nefropatia diabética foram os mesmos do consenso anterior ⁽⁴⁸⁾: normoalbuminúria, $< 20 \mu\text{g}/\text{min}$; microalbuminúria, ≥ 20 e $< 200 \mu\text{g}/\text{min}$ e macroalbuminúria, $\geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$. Na medida da albumina em amostra de urina casual, quando ajustada para a creatinina (índice albumina/creatinina), os valores sugeridos foram: normoalbuminúria, $< 30 \text{ mg}/\text{g}$ creatinina; microalbuminúria, ≥ 30 e $< 300 \text{ mg}/\text{g}$ creatinina e macroalbuminúria, $\geq 300 \text{ mg}/\text{g}$ creatinina. O diagnóstico de microalbuminúria deve ser sempre confirmado em uma segunda medida. O Consenso Europeu ⁽²⁰⁾ sugere que o diagnóstico confirmatório seja com urina com tempo



marcado.

A medida da albuminúria deve ser feita nos pacientes com DM I pós-puberais (>14 anos) e com 5 anos ou mais de duração do DM e em todos pacientes com DM II na ocasião do diagnóstico. Após, devem ser testados anualmente ⁽²¹⁾.

Recomenda-se realizar a medida de EUA com frequência maior que anual nos pacientes com desenvolvimento de HAS ou elevação da creatinina sérica ou filtração glomerular diminuída ⁽⁷⁶⁾. Além disso, alguns autores sugerem que se realize medidas de EUA mais frequentemente também nos pacientes já com diagnóstico de microalbuminúria e que estão sendo submetidos a intervenções terapêuticas específicas para redução de EUA ^(7,110).

Para o seguimento adequado destas recomendações é necessário utilizar um método sensível, específico e prático para medida de EUA.

Os métodos de medida de EUA podem ser qualitativos, semi-quantitativos ou quantitativos. Os testes qualitativos e os semi-quantitativos por serem simples e de rápida realização ⁽¹²⁸⁾ são utilizados para triagem de microalbuminúria em pacientes com DM. Os testes disponíveis são baseados na imunoaglutinação com látex ("latex bead immunoagglutination") e no princípio do erro do pH produzido pela proteína ("protein-error-of-indicators") ⁽¹¹⁷⁾. O limite inferior de detecção destes métodos é de no máximo 15 mg/L ⁽¹⁰³⁾ a 20 mg/L ⁽⁹⁸⁾. O seu uso em urinas diluídas pode ser prejudicado, deixando de detectar a microalbuminúria ⁽¹⁰³⁾. Os testes qualitativos, além de apresentarem baixa sensibilidade ⁽⁵⁶⁾, fornecem apenas resultados do tipo positivo

ou negativo ⁽⁹⁸⁾. Já os testes semi-quantitativos permitem uma estimativa da concentração de albumina de até aproximadamente 100 mg/L ⁽⁹⁸⁾. Entretanto, apesar de alguns autores terem descrito uma boa sensibilidade destes métodos ^(33,39,98), outros não encontraram o mesmo resultado ⁽⁵⁾, principalmente em níveis baixos de EUA (30-99mg em 24 horas) ⁽⁴⁹⁾. Além disso, é descrita uma significativa variação interobservador dos testes semi-quantitativos ^(5,99), o que limita o seu uso como teste de triagem de microalbuminúria.

Entre os métodos quantitativos de medida de EUA, os métodos imunológicos devem ser escolhidos já que os métodos de ligação de corante e de precipitação de proteínas são insensíveis e pouco específicos ⁽¹⁰³⁾. São descritos métodos de imunoensaio marcados e não-marcados. Entre os métodos marcados encontra-se o radioimunoensaio (RIE), fluoroimunoensaio, o ELISA (ensaio por enzima ligada por imunoabsorvente) e o marcado com partículas de látex. Caracterizam-se por serem técnicas mais complexas e de realização demorada. Entre os métodos não-marcados, apresenta-se a imunodifusão radial, imunonefelometria, o eletroimunoensaio e imunoturbidimetria. São técnicas mais rápidas.

A medida da EUA realizada pela técnica de RIE tem sido considerada como método de referência ("padrão-ouro") por ser o método cujo uso já foi estabelecido a mais tempo e que foi extensamente utilizado nos estudos sobre DM que definiram microalbuminúria ^(71, 82, 96, 123). O radioisótopo marcado à albumina é o Iodo-125. Apesar de apresentar uma boa sensibilidade em níveis baixos de albumina urinária

(10,128), é um método laborioso, de alto custo, exige exposição à irradiação e a necessidade de contador gama e, com o importante inconveniente, a rápida deterioração dos reagentes devido a meia-vida curta dos radioisótopos (34). O fluoroimunoensaio, o qual utiliza albumina marcada com fluoróforos, caracteriza-se por ser um imunoensaio de competição e necessita de um fluorômetro para medida da fluorescência da solução (94,107), aparelho este de alto custo.

O ELISA, um método de duplo anticorpo com ligação em fase sólida ("solid-phase-binding double-antibody"), apresenta sensibilidade satisfatória (31), relativa facilidade para montagem da técnica no laboratório (34,63). Entretanto, é considerada uma técnica lenta (47,103). Recentemente, foi estudada a técnica ELISA para medida de albumina urinária utilizando um dispositivo para leitura ("hand-held device"- "Acc-U-Dial"), que parece acelerar o tempo de realização do exame (93).

A imunodifusão radial (128), apesar de se um método fidedigno e de baixo custo, é trabalhoso e demorado. Além disso, não pode ser automatizado. A sensibilidade em baixos níveis de albumina urinária é de 5 mg/L (128).

A imunonefelometria é uma técnica adequada para análise rápida de grande quantidade de amostras, particularmente se um sistema espectrofotômetro automatizado é disponível (69,103). O seu custo é alto devido a necessidade de um nefelômetro. A imunonefelometria, assim como a imuniturbidimetria, é também recomendada atualmente para medida de albumina urinária em laboratórios clínicos

(81)

A imunoturbidimetria (ITM) é uma técnica simples, prática e que tem se mostrado um bom método para a medida de EUA ^(25,117,130). A ITM é baseada na reação da albumina humana com seu anticorpo específico, formando imunocomplexos que precipitam e cuja turbidez é medida fotometricamente. A reação é acelerada pela presença do polietilenoglicol (PEG) e o reagente é constituído de anticorpos humanos anti-albumina. Esta técnica é rápida, de fácil realização ⁽¹¹⁷⁾ e apresenta uma adequada sensibilidade (faixa de dosagem de 5 a 160 mg/L). Além de poder ser utilizada em qualquer espectrofotômetro ^(103,113) que apresente comprimentos de onda de 340 ou 366 nm, atualmente existem programas que permitem a utilização em automatizadores bioquímicos (Cobas Mira, Selectra, Technicon).

O método de escolha para a medida da EUA depende basicamente da maior sensibilidade possível e da prática, experiência e equipamento disponível no laboratório.

A medida de EUA apresenta uma grande variabilidade intra-individual dia-a-dia, sendo descrito um coeficiente de variação de 30 a 50% ^(32,81). Foi descrito previamente no nosso meio um coeficiente de variação de aproximadamente 28% (19 - 37%) em indivíduos normais ⁽⁴⁾. Esta variabilidade independe do tipo de coleta ⁽³²⁾. Portanto, a realização de múltiplas coletas de urina são convenientes, sendo recomendado de duas ⁽²¹⁾ a três medidas de EUA ⁽⁸¹⁾.

Diferentes tipos de coleta de urina têm sido utilizados para a determinação dos

níveis de EUA: urina de 24 horas, urina noturna ("overnight"), urina diurna, urina induzida por ingestão de água, urina após teste provocativo com exercício físico e amostras de urina casual ou da primeira urina da manhã.

Entre as medidas de EUA em urinas com tempo marcado, a medida da EUA em urina de 24 horas (EUA 24-h) é a medida de referência e deve ser o teste confirmatório para diagnóstico de microalbuminúria ⁽²⁰⁾. A urina noturna apresenta razoável sensibilidade substituindo a urina de 24 horas como medida de referência em alguns estudos ^(37,51). A medida de EUA em urina diurna, assim como a urina de 24 horas, sofre a influência da atividade física ⁽¹⁴⁾, assim como do ortostatismo ⁽⁸⁶⁾. Além disso, as variações de pressão arterial mais frequentes durante o período diurno podem influenciar esta variabilidade ⁽⁸¹⁾. A medida de EUA durante o dia, mesmo em posição deitada, pode ser 50-100% maior quando comparada com a noturna ⁽⁸¹⁾. Apesar da possibilidade de coletas de urina que incluem o período diurno apresentarem maior número de testes falso-positivos ⁽¹³²⁾, a sensibilidade deste tipo de coleta é maior do que a observada em urina noturna ⁽¹³²⁾. Estas considerações explicam os diferentes pontos de corte utilizados para definição de microalbuminúria em trabalhos iniciais quando autores usaram urina noturna (30 µg/min) ou de 24 horas (70 µg/min). O principal problema na medida de EUA em urinas com tempo marcado é que esta sofre a influência de eventuais erros na forma de coleta além de observar-se uma má aceitação deste tipo de coleta entre os pacientes ⁽³⁷⁾. Somado a isto, recentemente observou-se que ocorre má adesão às recomendações atuais para diagnóstico de microalbuminúria por parte dos clínicos gerais, sendo que somente 5% segue as

recomendações ⁽⁸⁰⁾.

A medida da EUA em amostra de urina colhida após indução da diurese com água num período aproximado de duas horas também foi descrita previamente ⁽¹³²⁾. Entretanto, é um método que pode acarretar aumento da excreção urinária de albumina ⁽¹²¹⁾.

Finalmente, a medida de EUA após exercício físico, não tem se mostrado um bom método para determinar a presença de microalbuminúria, pelo menos em crianças e adolescentes com DM I ⁽⁸⁾.

A medida da albumina em amostra de urina casual ou da primeira urina da manhã tem sido utilizada como alternativa para triagem e diagnóstico de microalbuminúria ^(29,37,89,106). Alguns autores ^(23,37) observaram previamente maior sensibilidade da medida de albumina em amostras da primeira urina da manhã quando comparadas com as amostras de urina casual, o que não foi confirmado por Schwab e colaboradores mais recentemente ⁽¹⁰⁶⁾. Além disso, alguns autores também têm sugerido que o diagnóstico de microalbuminúria em amostra de urina casual tem valor prognóstico em termos de mortalidade e progressão de ND em pacientes com DM II ^(6,92,111).

A medida de albumina em amostra de urina casual ou da primeira urina da manhã apresenta boa sensibilidade e tem a grande vantagem quanto a praticidade na forma de coleta. Nestas amostras de urina, utiliza-se a medida da concentração de albumina ou a medida da albumina ajustada para a creatinina na urina (índice

albumina/creatinina). A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para diagnóstico de microalbuminúria variam amplamente na literatura ^(8,22,23,37,38,89,106,108) e são dependentes do ponto de corte escolhido por cada autor, assim como da população analisada. A medida de albumina em amostra de urina casual, a qual pode ser realizada durante as consultas de rotina, parece ser a forma mais prática para triagem de ND.

TABELA I. ESTUDOS PROSPECTIVOS QUE AVALIARAM A MICROALBUMINÚRIA COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE NEFROPATIA CLÍNICA EM PACIENTES COM DM I.

| AUTORES | VALOR CRÍTICO DA EUA | TEMPO DE SEGUIMENTO (ANOS) | PACIENTES* MACRO/MICRO |
|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Parving e col, 1982 ⁽⁹⁶⁾ | 40 mg/24 h | 6 anos | 6/8 |
| Viberti e col, 1982 ⁽¹²³⁾ | 30 µg/min | 14 anos | 7/8 |
| Mogensen e col, 1984 ⁽⁸²⁾ | 15 µg/min | 7 anos | 12/14 |
| Mathiesen e col, 1984 ⁽⁷¹⁾ | 70 µg/min | 6 anos | 7/7 |

EUA = excreção urinária de albumina

* Número de pacientes microalbuminúricos que desenvolveram macroalbuminúria / número total de microalbuminúricos.

OBJETIVOS

I. OBJETIVOS PRINCIPAIS

1. Verificar se a medida da EUA por ITM é um método acurado para avaliar a excreção urinária de albumina em pacientes nos diferentes estágios da nefropatia diabética.
 - 1.1. Determinar a correlação entre EUA 24-h medida por ITM com as medidas por RIE em diferentes faixas de EUA: normoalbuminúria, microalbuminúria e macroalbuminúria.
 - 1.2. Determinar o coeficiente de variação intra- e interensaio das medidas da EUA 24-h por ITM.
2. Determinar o desempenho das medidas de albumina por ITM em amostra de urina diurna casual para o diagnóstico dos diferentes estágios da nefropatia diabética.
 - 2.1. Determinar a correlação entre a EUA 24-h medida por ITM com a medida do índice albumina/creatinina e da concentração de albumina em amostra de urina diurna casual em amostras normoalbuminúricas,

microalbuminúricas e macroalbuminúricas.

- 2.2. Avaliar o desempenho do índice albumina/creatinina e da concentração de albumina em amostra de urina diurna casual para o diagnóstico de nefropatia diabética, determinando os valores que melhor classificam os pacientes com DM como microalbuminúricos e macroalbuminúricos, através da curva "ROC".

II. OBJETIVO SECUNDÁRIO

Analisar a correlação da EUA medida por ITM com a excreção urinária de proteínas totais em 24 horas assim como determinar a proporção da albumina urinária em relação às proteínas totais em urina de 24 horas em amostras normoalbuminúricas, microalbuminúricas e macroalbuminúricas.

MATERIAL E MÉTODOS

DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo transversal.

OBJETIVOS PRINCIPAIS 1.1 E 1.2

Pacientes

Foram incluídos 80 pacientes com DM (32 mulheres; 48 homens), sendo 24 pacientes DM I e 56 pacientes DM II. Todos os pacientes foram acompanhados no Ambulatório de Diabete do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de janeiro de 1993 a agosto de 1994. O estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação deste hospital.

Foram considerados pacientes portadores de DM I aqueles com início do quadro antes dos 30 anos de idade, que tivessem apresentado cetonúria associado à hiperglicemia e dependência do uso de insulina para prevenir a cetoacidose ou para manutenção da vida ⁽⁷⁶⁾. Foram considerados pacientes com DM II aqueles que apresentassem início do DM após os 30 anos de idade, usualmente obesos, sem tendência a cetose, exceto durante condições de stress severo ⁽⁷⁵⁾.

Foram incluídos no estudo pacientes com diferentes graus de comprometimento renal pelo DM classificados de acordo com a medida de EUA 24-h por RIE: normoalbuminúricos, microalbuminúricos e macroalbuminúricos ⁽²¹⁾. Foram considerados hipertensos pacientes com níveis pressóricos maiores ou iguais a 140/90 mmHg ⁽⁹⁰⁾, ou em uso de anti-hipertensivos.

Amostras de urina

Para determinar a EUA minutada em 24 horas, os pacientes foram orientados a anotar com precisão o horário (horas e minutos) do início (primeira urina desprezada) e do término da coleta (última urina incluída na amostra). Todos os pacientes receberam orientação verbal e escrita sobre a forma de coleta da urina. Após medida do volume de urina em cilindros de 2000 ml graduados a cada 20 ml, as amostras de urina foram estocadas como 5 alíquotas de 4 ml cada em tubos de polietileno, sem substâncias preservativas, e congeladas a -20°C por um período médio de 3 meses. As amostras foram descongeladas apenas uma vez, homogeneizadas e centrifugadas antes da realização da medida da EUA. Previamente à medida da EUA, em todas as amostras foi dosada a proteinúria de 24 horas. Nas amostras cujos valores obtidos corresponderam a presença de proteinúria clínica (> 500 mg de proteína em urina de 24 horas), foram feitas diluições. A EUA se correlaciona positivamente com a excreção urinária de proteínas totais e a albumina representa aproximadamente 50% das proteínas totais excretadas após a instalação da nefropatia clínica no DM ⁽¹²⁶⁾. Portanto, as diluições variaram de 1:2 a 1:100, de acordo com o resultado da proteinúria de 24 horas e com a necessidade de obter dosagens de EUA que estivessem

dentro dos limites de detecção do ensaio utilizado para dosagem da EUA por ITM (5 a 160 mg/L). Portanto, quando a proteinúria de 24 horas encontrava-se entre 300-500 mg, era feita diluição 1:2; entre 500-3000 mg, era feita diluição 1:10; quando acima de 3000 mg, era feita diluição 1:100.

Foram analisadas 101 amostras de urina, estéreis, coletadas em 24 horas (80 pacientes). Baseando-se nas medidas de EUA por RIE, as amostras de urina foram classificadas em: normoalbuminúricas (NORMO; n=43); microalbuminúricas (MICRO; n=28) e macroalbuminúricas (MACRO;n=30).

Foram separadas de forma aleatória 10 amostras de urina (3 NORMO, 4 MICRO e 3 MACRO) de acordo com a dosagem por ITM, para determinar o coeficiente de variação (CV) intra-ensaio médio das medidas de EUA pelo método de ITM. Para tanto, foram feitas 10 medidas simultâneas de cada uma das 10 amostras utilizando um mesmo "kit". Para o cálculo do CV interensaio médio das medidas de EUA por ITM foram utilizadas 9 amostras de urina (3 NORMO, 3 MICRO e 3 MACRO), sendo feitas 3 medidas de EUA em cada uma delas em 3 diferentes "kits" em diferentes condições técnicas (temperatura ambiente, dia, horário, etc).

OBJETIVOS PRINCIPAIS 2.1, 2.2

Pacientes

Foram selecionados 100 pacientes com DM II (49 mulheres, 51 homens), acompanhados no ambulatório de Diabete do Serviço de Endocrinologia no período de novembro de 1994 a abril de 1995, que concordaram em participar do estudo. Cinco

pacientes foram excluídos por se ter considerada inadequada a coleta de urina de 24-h (ver a seguir). Estes pacientes fazem parte de um estudo prospectivo sobre o efeito de diferentes dietas sobre a função renal e lipídeos em DM II e foram selecionados após revisão de resultados de medida de EUA 24-h realizados previamente.

Durante as consultas de rotina, os pacientes eram orientados a realizar a coleta de urina de 24 horas e comparecer em jejum no ambulatório na manhã do término da coleta de urina. Neste momento, eram realizadas coleta de sangue (exames laboratoriais de rotina) e de amostra de urina (amostra de urina diurna casual - AC) para dosagem de albumina, creatinina e realização de urocultura. Os pacientes não receberam orientação específica em relação a atividade física ou ingestão proteica durante a coleta de urina. Mulheres que estivessem em seu período menstrual foram orientadas a postergar a coleta por no mínimo 7 dias após o término do fluxo menstrual. Foram anotados toda e qualquer medicação em uso pelos pacientes. Foram excluídos pacientes que apresentassem evidência de outras doenças renais: hematúria, infecção urinária, alteração do sedimento urinário, perda de função renal (creatinina aumentada) não acompanhada de proteinúria. Em todos os pacientes foi realizada avaliação clínica completa (anamnese e exame físico) e avaliação laboratorial básica (exame comum de urina, urocultura com antibiograma, creatinina, glicose, hemoglobina glicosilada, frutossamina, colesterol total e HDL, triglicerídeos e hemograma) e eletrocardiograma de repouso. Os principais dados de avaliação clínica e laboratorial destes pacientes divididos de acordo com a EUA, encontram-se nas tabelas II e III.

Entre os 3 grupos não foi observada diferença entre a proporção de sexo, idade, IMC e duração do DM. Os níveis pressóricos, avaliados pelos níveis de Pressão Arterial Média ou pela proporção de pacientes hipertensos, foram significativamente maiores nos pacientes MACRO quando comparados aos NORMO, sem diferença em relação aos MICRO. Não se encontrou diferença entre os NORMO e MICRO (ANOVA, $p < 0,05$). Em relação a avaliação laboratorial dos 3 grupos, a dosagem do HDL colesterol e da creatinina sérica diferiram entre os grupos. Os pacientes MICRO apresentaram menores níveis de HDL colesterol quando comparados aos NORMO e MACRO, sem diferença entre estes últimos (ANOVA; $p < 0,05$). Os pacientes MACRO apresentaram maior nível de creatinina sérica comparando com os NORMO e MICRO (ANOVA; $p < 0,05$).

Amostras de urina

Foram analisadas 132 amostras de urina coletadas em 24 horas e 132 AC (100 pacientes). A coleta de urina de 24 horas foi considerada adequada se a medida de creatinina urinária nestas amostras estivesse entre 700 e 1500 mg creatinina/24 horas nas mulheres e entre 1000 e 1800 mg creatinina/24 horas nos homens ⁽¹⁰⁰⁾, ou ≥ 10 mg/kg peso corporal/24 horas nas mulheres e 15 mg/Kg peso corporal/24 horas nos homens ⁽¹⁰⁶⁾. Nove amostras de urina foram desprezadas por considerar-se a coleta inadequada. As amostras de urina foram classificadas como NORMO (n=54), MICRO (n=44) e MACRO (n=25), baseando-se na medida de EUA 24-h por ITM.

OBJETIVO SECUNDÁRIO

Pacientes e Amostras de urina

Foram incluídos 167 pacientes (78 mulheres; 89 homens), sendo 20 pacientes DM I e 147 pacientes DM II. Todos pacientes foram seguidos no Ambulatório de Diabete do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de janeiro de 1993 a abril de 1995. Foram analisadas 217 amostras de urina de 24 horas destes pacientes. As medidas de proteinúria de 24 horas e EUA foram feitas consecutivamente sempre no mesmo dia e horário.

MÉTODOS

A medida da EUA foi feita pelo método de RIE e pelo método de ITM respectivamente, na Unidade de Radioimunoensaio e no Laboratório de Bioquímica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A medida da EUA por RIE foi realizada através da técnica com duplo anticorpo utilizando-se "kit" comercial ("Diagnostic Products Corporation", Los Angeles, California), cujo CV intra-ensaio é de 2,8-3,2% e o CV interensaio é de 2,3-3,5%. Todas as dosagens foram feitas em duplicata utilizando-se como resultado o valor médio.

A medida da EUA por ITM foi realizada com "kit" comercial (Urin-Pak immuno, Microalb, Ames) com medida de turvação em Espectrofotômetro U2000 Hitachi, num comprimento de onda de 340 nm. A leitura da absorbância de uma série

de soluções calibradoras do próprio "kit" fornece uma curva de calibração (Apêndice 1) da qual se extrai a concentração de albumina da amostra estudada. Todas as medidas foram realizadas em duplicata, utilizando-se como resultado o valor médio.

Para controle de qualidade da técnica de ITM, utilizou-se uma solução padrão constituída de soro e diluída em água destilada cuja concentração de albumina era 41,3 mg/L. Tanto durante a realização das curvas de calibração como durante as medidas de EUA das amostras de urina analisadas, era feita a medida da concentração de albumina da solução padrão simultaneamente.

A proteinúria nas amostras foi dosada pela técnica turbidimétrica com ácido sulfossalicílico a 3% ⁽¹⁰⁵⁾ com medida no Espectrofotômetro U2000 Hitachi num comprimento de onda de 660 nm. O CV intraensaio médio da técnica foi calculado a partir da dosagem em 3 amostras de urina com as seguintes concentrações: 124,4, 357,4 e 893,7 mg/L. Em cada amostra foram realizadas 5 medidas de proteinúria, sendo o CV de 1,6%, 4,6% e 8,1%, respectivamente. O CV médio foi de $4,8 \pm 3,3\%$.

As medidas de creatinina nas amostras de urina de 24 horas, nas amostras de urina casual e séricas foram feitas pelo método Jaffé ⁽⁸⁸⁾.

O restante da avaliação laboratorial foi realizada também no Laboratório de Bioquímica deste hospital.

A glicose sérica foi medida pelo método enzimático colorimétrico - glicose peroxidase - "kit" Biodiagnóstica ⁽¹¹⁹⁾. A hemoglobina glicosilada foi medida através de eletroforese da hemoglobina com gel de agarose (valores de referência: 6 - 9,2%). A

frutosamina sérica pelo método colorimétrico através de redução do NBT - "kit" Labtest⁽⁵⁷⁾ (valores de referência: 1,7 a 2,87 mmol/L). As medidas do colesterol total, HDL colesterol e triglicerídeos foram feitas pelo método enzimático colorimétrico (11,74).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A comparação das características clínicas e laboratoriais dos pacientes dos grupos NORMO, MICRO E MACRO foi realizada através dos testes: ANOVA, análise de variância de Kruskal-Wallis e teste qui-quadrado.

O coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para analisar a relação entre as dosagens de EUA por ITM e por RIE, para determinar a correlação entre as dosagens de EUA 24-h por ITM e as dosagens de proteinúria de 24 horas e para comparar a medida de EUA por ITM em 24 horas com o índice albumina/creatinina (índice alb/cr) e com a concentração de albumina (ALB) nas AC. Foram calculados os coeficientes de variação (CV) intra-ensaio e interensaio das dosagens de EUA realizadas por ITM.

Para analisar o desempenho das medidas de albumina por ITM em AC (ALB e índice alb/cr) para o diagnóstico de microalbuminúria e macroalbuminúria, foram traçadas curvas "ROC" ("receiver operator characteristic") a partir dos resultados de sensibilidade (S) e especificidade (E) calculados em cada ponto das medidas de albumina realizadas (Apêndices 2 a 13), sendo escolhido em cada curva o melhor ponto de corte para diagnóstico. Foi considerado como padrão-ouro a medida de

albumina em urina de 24 horas por ITM. A análise estatística da acurácia dos testes diagnósticos utilizados foi feita a partir da determinação das áreas sob a curva e comparadas entre si, usando o programa Visicalc e o "software" ROC Analyzer versão 5.0^(9,13). Para a avaliação da área sob a curva através deste programa foram escolhidos 40 pontos significativos da curva (Apêndices 2 a 13), seguindo a análise visual da mesma e análise dos valores isolados de S e E, de tal forma que todas as partes da curva estivessem representadas. Estes pontos foram utilizados para determinar categorias contínuas de maneira que todas as dosagens realizadas fossem incluídas na análise.

A comparação entre a média das proporções de albumina/proteína total urinária entre amostras NORMO, MICRO e MACRO foi realizada utilizando análise de variância de Kruskal Wallis, seguido do teste de comparação múltipla não paramétrico. Foi calculada a sensibilidade e a especificidade da proteinúria de 24 horas para o diagnóstico de macroalbuminúria, considerando a EUA 24-h como padrão-ouro.

Os resultados foram expressos como mediana e intervalo de variação (dados com distribuição não normal) ou como média e desvio padrão. O nível de significância adotado foi de 5%.

**TABELA II. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES (N = 95)
DIVIDIDOS DE ACORDO COM A EUA.**

| | Normoalbuminúricos | Microalbuminúricos | Macroalbuminúricos | p |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------|
| n | 47 | 30 | 18 | |
| Sexo | | | | |
| Mulheres (%) | 55 | 50 | 45 | |
| Homens (%) | 45 | 50 | 55 | 0,72 |
| Idade (anos) | 60,5 ± 8,7 (40 - 75) | 60,1 ± 7,7 (45 - 74) | 61,3 ± 9,4 (46 - 70) | 0,65 |
| IMC (Kg/m ²) | 27,0 ± 4,2 (18,2 - 41,0) | 27,2 ± 3,1 (21,9 - 33,9) | 29,4 ± 5,5 (20,8 - 38,4) | 0,64 |
| Duração do DM (anos) | 9,6 ± 8,9 (1 - 45) | 12,2 ± 7,7 (1 - 31) | 14,3 ± 8,2 (1 - 30) | 0,13 |
| PAM (mmHg) | 103 ± 16 (70 - 147) | 109 ± 11 (93 - 133) | 112 ± 13 (87 - 133) | 0,049 |
| Tratamento do DM (%): | | | | |
| D / HO / I | 15,9 / 56,8 / 27,3 | 3,5 / 48,2 / 48,3 | 5,9 / 41,2 / 52,9 | 0,24 |

Os valores estão expressos como média ± desvio padrão e o intervalo de variação entre parênteses ou como percentagem de pacientes com a característica analisada.

EUA = excreção urinária de albumina

HAS = hipertensão arterial sistêmica

IMC = índice de massa corporal

PAM = pressão arterial média (medida em vigência de tratamento nos pacientes portadores de HAS)

HO = hipoglicemiante oral

**TABELA III. AVALIAÇÃO LABORATORIAL DOS PACIENTES (N = 95)
DIVIDIDOS DE ACORDO COM A EUA.**

| | Normoalbuminúricos | Microalbuminúricos | Macroalbuminúricos | p |
|-----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------|
| Glicemia jejum (mg/dl) | 149,4 ± 52,9 (20 - 307) | 157,1 ± 54,3 (73 - 284) | 135,8 ± 52,7 (51 - 267) | 0,43 |
| Creatinina (mg/dl) | 0,9 ± 0,1 (0,6 - 1,2) | 1,0 ± 0,2 (0,6 - 1,4) | 1,4 ± 0,4 (0,8 - 2,3) | 0,0003 |
| Hemoglobina Glicosilada (%) | 10,2 ± 1,9 (7,0 - 15,6) | 10,5 ± 2,1 (6,9 - 14,8) | 9,1 ± 2,2 (7,2 - 15,6) | 0,11 |
| Frutosamina (mmol/L) | 3,4 ± 0,6 (2,6 - 5,0) | 3,1 ± 0,6 (2,5 - 4,6) | 3,1 ± 0,7 (1,8 - 5,0) | 0,08 |
| Colesterol total (mg/dl) | 188,8 ± 38,3 (130 - 265) | 211,9 ± 47,7 (121 - 341) | 205,9 ± 64,1 (142 - 414) | 0,08 |
| Colesterol HDL (mg/dl) | 47,4 ± 13,6 (20 - 81) | 39,4 ± 12,7 (18 - 72) | 49,1 ± 13,6 (25 - 73) | 0,005 |
| Triglicerídeos (mg/dl) | 165,6 ± 97,7 (45 - 491) | 238,7 ± 247,2 (45 - 1379) | 177,1 ± 176,7 (56 - 770) | 0,19 |

Os valores estão expressos como média ± desvio padrão e o intervalo de variação entre parênteses.

EUA = excreção urinária de albumina

RESULTADOS

I.1. Avaliação do método imunoturbidimétrico para medida de EUA em pacientes com DM.

I.1.1. Comparação das medidas de EUA por ITM com as medidas por RIE.

A medida de EUA das 101 amostras de urina variou de 0,1 a 5315 $\mu\text{g}/\text{min}$ nas dosagens por RIE e de 0,4 a 3609,4 $\mu\text{g}/\text{min}$ nas dosagens por ITM. As medidas de EUA pelos métodos de RIE e ITM das amostras urinárias divididas de acordo com a dosagem por RIE em NORMO (n=43), MICRO (n=28) e MACRO (n=30) estão expressas na tabela IV. A proteinúria de 24 horas variou de 7,4 a 12132,5 mg nas 101 amostras de urina, sendo os valores dos 3 grupos de amostras expressos na Tabela V.

O coeficiente de correlação (rS) de Spearman das dosagens de EUA por RIE e ITM nas 101 amostras de urina foi 0,98 ($p < 0,0001$) (Figura 1). Se analisarmos isoladamente, nas amostras relativas aos pacientes com DM I, a correlação manteve-se forte (rS= 0,86), assim como nas amostras relativas aos pacientes com DM II (rS= 0,98).

Os coeficientes de correlação das dosagens de EUA por RIE e ITM nas

amostras NORMO, MICRO e MACRO foram, respectivamente, $rS=0,78$, $rS=0,75$ e $rS=0,90$ ($p<0,0001$) (Figura 2). Todas as amostras de urina dos pacientes dos grupos NORMO e MACRO foram corretamente classificadas pelo método de ITM. No grupo MICRO, apenas uma urina foi classificada como NORMO pelo método de ITM, sendo o valor obtido por RIE de $41,5 \mu\text{g}/\text{min}$ e pela técnica de ITM de $19,0 \mu\text{g}/\text{min}$.

TABELA IV. MEDIDAS DA EUA PELOS MÉTODOS RIE E ITM.

| Amostras de urina | RIE ($\mu\text{g}/\text{min}$) | ITM ($\mu\text{g}/\text{min}$) |
|--------------------------------|--|--|
| Normoalbuminúricas (n = 43) | 4,7 (0,1 - 19,2) | 4,4 (0,4 - 17,7) |
| Microalbuminúricas (n = 18) | 46,9 (20,4 - 188,9) | 46,2 (19,0 - 171,5) |
| Macroalbuminúricas (n = 30) | 911,1 (202,5 - 5315,4) | 905,9 (201,2 - 3609,4) |

Os valores estão expressos como mediana e o intervalo de variação entre parênteses.

EUA = excreção urinária de albumina

RIE = radioimunoensaio

ITM = imunoturbidimetria

TABELA V. MEDIDAS DE PROTEINÚRIA DE 24 HORAS (TURBIDIMETRIA)

| Amostras de urina | Proteinúria (mg/24 horas) |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| Normoalbuminúricas (n = 43) | 43,8 (7,4 - 142,0) |
| Microalbuminúricas (n = 28) | 294,7 (51,6 - 581,6) |
| Macroalbuminúricas (n =30) | 3266,8 (541,2 - 12432,5) |

Os valores estão expressos como mediana e o intervalo de variação entre parênteses.

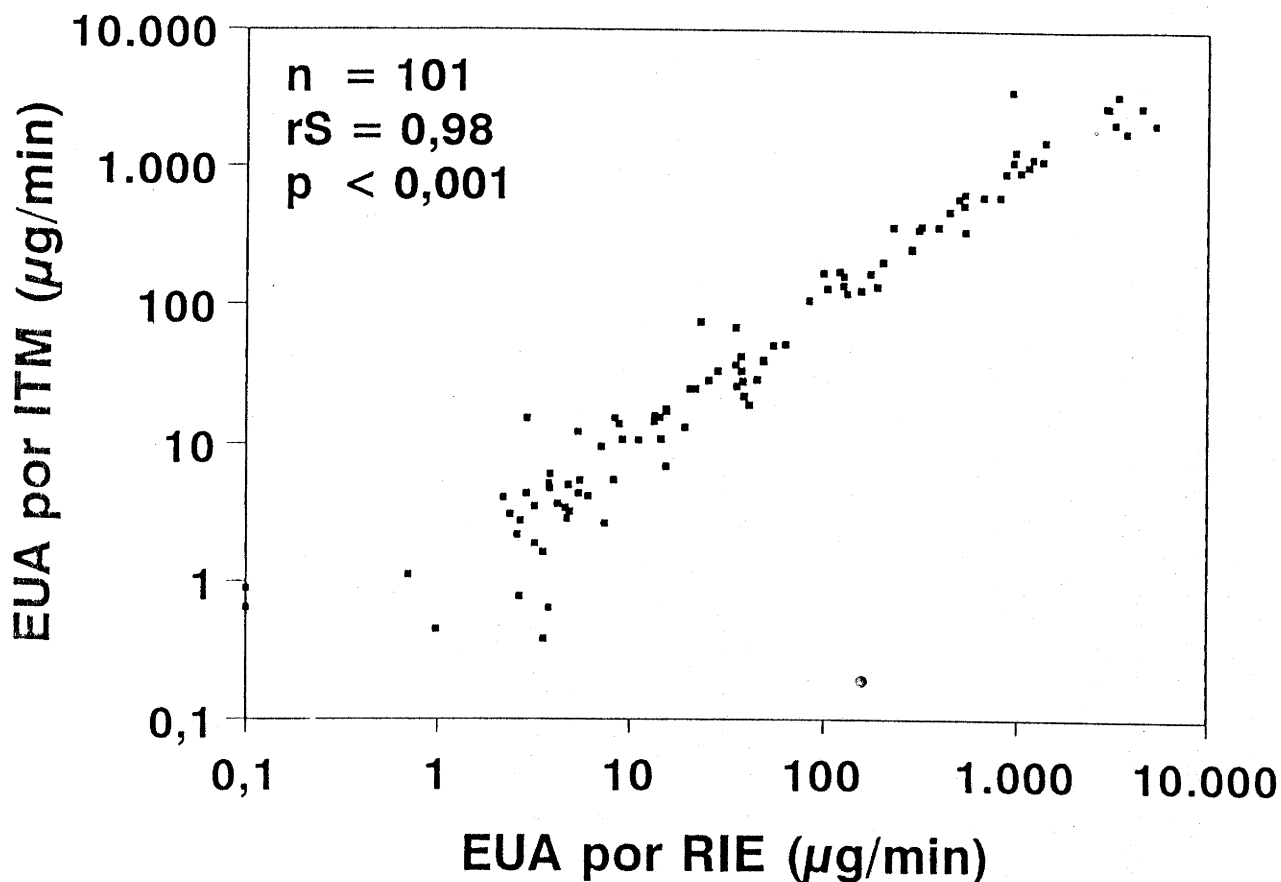


Figura 1. Correlação entre as medidas de excreção urinária de albumina (EUA) por radioimunoensaio (RIE) e imunoturbidimetria (ITM) em todas as amostras de urina. Os resultados foram plotados em escala logarítmica para acomodar a grande variação de resultados.

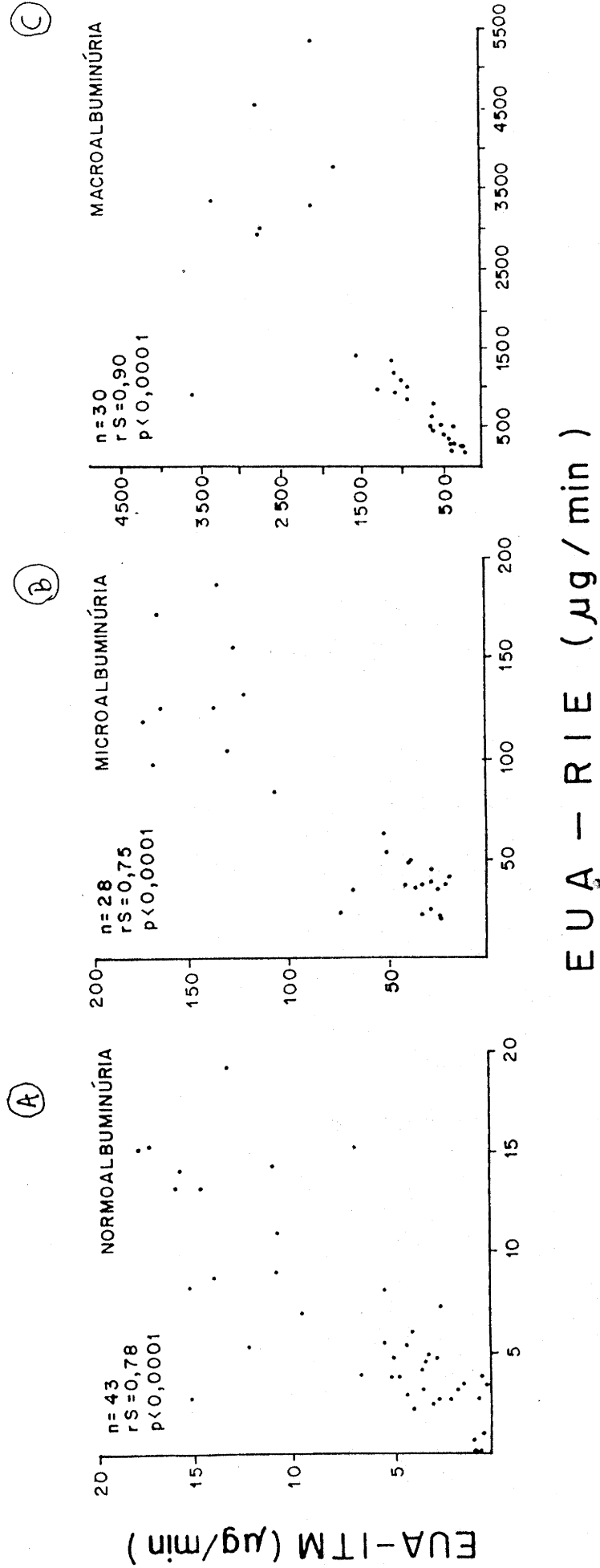


Figura 2. Comparação das medidas de excreção urinária de albumina (EUA) por radioimunoensaio (RIE) e imunoturbidimetria (ITM) em amostras de urina: A) normoalbuminúricas, B) microalbuminúricas e C) macroalbuminúricas.

I.1.2. Determinação dos CVS intra-ensaio e interensaio do método imunoturbidimétrico.

O CV intra-ensaio das medidas por ITM foi calculado a partir de 10 amostras de urina. Destas, 3 foram classificadas como NORMO (2,44; 3,03 e 10,22 $\mu\text{g}/\text{min}$), 4 como MICRO (29,97; 47,37; 83,28 e 197,90 $\mu\text{g}/\text{min}$) e 3 como MACRO (410,96; 1986,80 e 2578,25 $\mu\text{g}/\text{min}$), de acordo com as dosagens feitas por ITM. O CV intra-ensaio médio das 10 amostras analisadas foi de 4,5 %. Os resultados dos CV intra-ensaio de cada amostra de urina estão expressos na Tabela VI. O CV intra-ensaio médio, considerando-se amostras NORMO (n=3), MICRO (n=4) e MACRO (n=3) foi de 7,5, 3,9 e 2,4%, respectivamente.

Para a determinação do CV interensaio da técnica de ITM foram utilizadas 9 amostras de urina, sendo que os resultados de cada amostra estão expressos na Tabela VII. O CV interensaio médio das amostras analisadas foi 10,98%. Considerando-se que 5 mg/L é o limite inferior de detecção de medida da EUA por ITM com o "kit" utilizado, analisou-se o CV interensaio, excluindo-se as amostras nº1 e 2 (concentração de albumina = 3,5 e 3,6 mg/L). O valor médio então obtido foi de 5,5%. Mesmo considerando um CV interensaio de até 40% nesta faixa de EUA, estas amostras foram classificadas como normoalbuminúricas nos três diferentes "kits" utilizados.

**TABELA VI. COEFICIENTE DE VARIAÇÃO (CV)
INTRA-ENSAIO DAS MEDIDAS DE EUA
POR ITM.**

| Amostra de urina | EUA ($\mu\text{g}/\text{min}$) | CV (%) |
|------------------|-------------------------------------|-----------------|
| 1 | 2,44 \pm 0,13 | 5,33 |
| 2 | 3,03 \pm 0,36 | 11,8 |
| 3 | 10,22 \pm 0,54 | 5,28 |
| 4 | 29,97 \pm 1,07 | 3,59 |
| 5 | 47,37 \pm 1,74 | 3,66 |
| 6 | 83,28 \pm 1,47 | 1,76 |
| 7 | 197,90 \pm 12,71 | 6,42 |
| 8 | 410,96 \pm 7,39 | 1,79 |
| 9 | 1986,80 \pm 51,91 | 2,61 |
| 10 | 2578,25 \pm 69,19 | 2,68 |
| média | - | 4,50 \pm 3,03 |

* 10 medidas de cada amostra de urina

Os valores estão expressos em média \pm desvio padrão.

EUA = excreção urinária de albumina

ITM = imunoturbidimetria

**TABELA VII. COEFICIENTE DE VARIAÇÃO (CV)
INTERENSAIO DAS MEDIDAS DE EUA
POR ITM.**

| Amostra de urina | EUA ($\mu\text{g}/\text{min}$) | CV (%) |
|-------------------------|--|--|
| 1 | 2,69 \pm 1,01 | 37,50 |
| 2 | 3,99 \pm 0,99 | 25,38 |
| 3 | 10,27 \pm 0,21 | 2,04 |
| 4 | 26,43 \pm 3,00 | 11,35 |
| 5 | 47,47 \pm 0,21 | 0,44 |
| 6 | 83,17 \pm 0,85 | 1,02 |
| 7 | 380,67 \pm 27,68 | 7,27 |
| 8 | 1765,67 \pm 192,27 | 10,89 |
| 9 | 2495,40 \pm 73,53 | 2,95 |
| média | - | 10,98 \pm 12,64 5,13 \pm 4,64** |

* 3 medidas de cada amostra de urina em 3 "kits" diferentes.

** excluídas amostras nº 1 e 2.

Os valores estão expressos como média \pm desvio padrão.

EUA = excreção urinária de albumina

ITM = imunoturbidimetria

I.2. Avaliação da medida de albumina urinária em amostra diurna casual para diagnóstico de nefropatia diabética.

I.2.1. Comparação das medidas de albumina em amostra de urina diurna casual com as medidas de EUA 24-h por ITM.

Foram coletadas 132 amostras de urina de 24 horas e 132 AC de 100 pacientes. Nove amostras de urina de 24 horas e suas respectivas AC foram excluídas devido aos reduzidos valores de creatinina urinária de 24 horas, refletindo a inadequada realização da coleta. Destas 9 amostras de urina, 2 eram de mulheres (creatinina urinária = 440,8 e 556,4 mg/24 horas) e 7 eram de homens (média da creatinina urinária = $826,9 \pm 86,1$ mg/24 horas; 700,8 a 980,4 mg/24 horas). As medidas da creatinina urinária de 24 horas das 123 amostras utilizadas estão expressas na tabela VIII. Das 123 amostras de urina de 24 horas (95 pacientes: 48 mulheres; 47 homens), 54 eram NORMO, 44 eram MICRO e 25 MACRO de acordo com a medida da EUA de 24 horas. As medidas de proteinúria de 24 horas destas amostras estão expressas na Tabela IX.

O coeficiente de correlação das dosagens de EUA 24-h e da ALB em AC foi 0,91 ($p < 0,001$) (Figura 3). Dividindo-se as amostras de urina em NORMO, MICRO e MACRO de acordo com a dosagem de EUA 24-h, este coeficiente de correlação em cada grupo foi respectivamente: $rS=0,40$, $rS=0,70$ e $rS=0,71$ ($p < 0,001$).

O coeficiente de correlação das dosagens de EUA 24-h e do índice alb/cr em AC foi 0,92 ($p < 0,001$) (Figura 4). Dividindo-se as amostras de urina de 24 horas em NORMO, MICRO e MACRO, os coeficientes de correlação em cada grupo foram, respectivamente, $rS=0,42$, $rS=0,75$ e $rS=0,84$ ($p < 0,001$).

TABELA VIII. CREATININA EM URINA DE 24 HORAS DAS 123 AMOSTRAS.

| Amostras de urina | Creatininuria (mg/24 horas) |
|--------------------------|--|
| Normoalbuminúricas | |
| mulheres (n = 26) | 955,5 ± 201,7 |
| homens (n = 28) | 1334,6 ± 387,4 |
| Microalbuminúricas | |
| mulheres (n = 19) | 980,4 ± 175,1 |
| homens (n = 25) | 1405,4 ± 268,4 |
| Macroalbuminúricas | |
| mulheres (n = 10) | 895,1 ± 186,8 |
| homens (n = 15) | 1306,9 ± 367,7 |

Os valores estão expressos como média ± desvio padrão.

TABELA IX. MEDIDAS DA EUA POR ITM E PROTEINÚRIA DE 24 HORAS DAS 123 AMOSTRAS DE URINA.

Biblioteca
FAMED/HCPA

| Amostras de urina | EUA ($\mu\text{g}/\text{min}$) | Proteinúria ($\text{mg}/24\text{h}$) |
|--------------------------------|--|--|
| Normoalbuminúricas (n = 54) | 4,9 (0,1 - 19,5) | 45,9 (3,4 - 236,2) |
| Microalbuminúricas (n = 44) | 70,9 (20,3 - 197,8) | 219,1 (54,9 - 625,1) |
| Macroalbuminúricas (n = 25) | 441,1 (230,4 - 4056,8) | 1749,2 (567,8 - 12123,5) |

Os valores estão expressos como mediana e o intervalo de variação entre parênteses.

EUA = excreção urinária de albumina

ITM = imunoturbidimetria

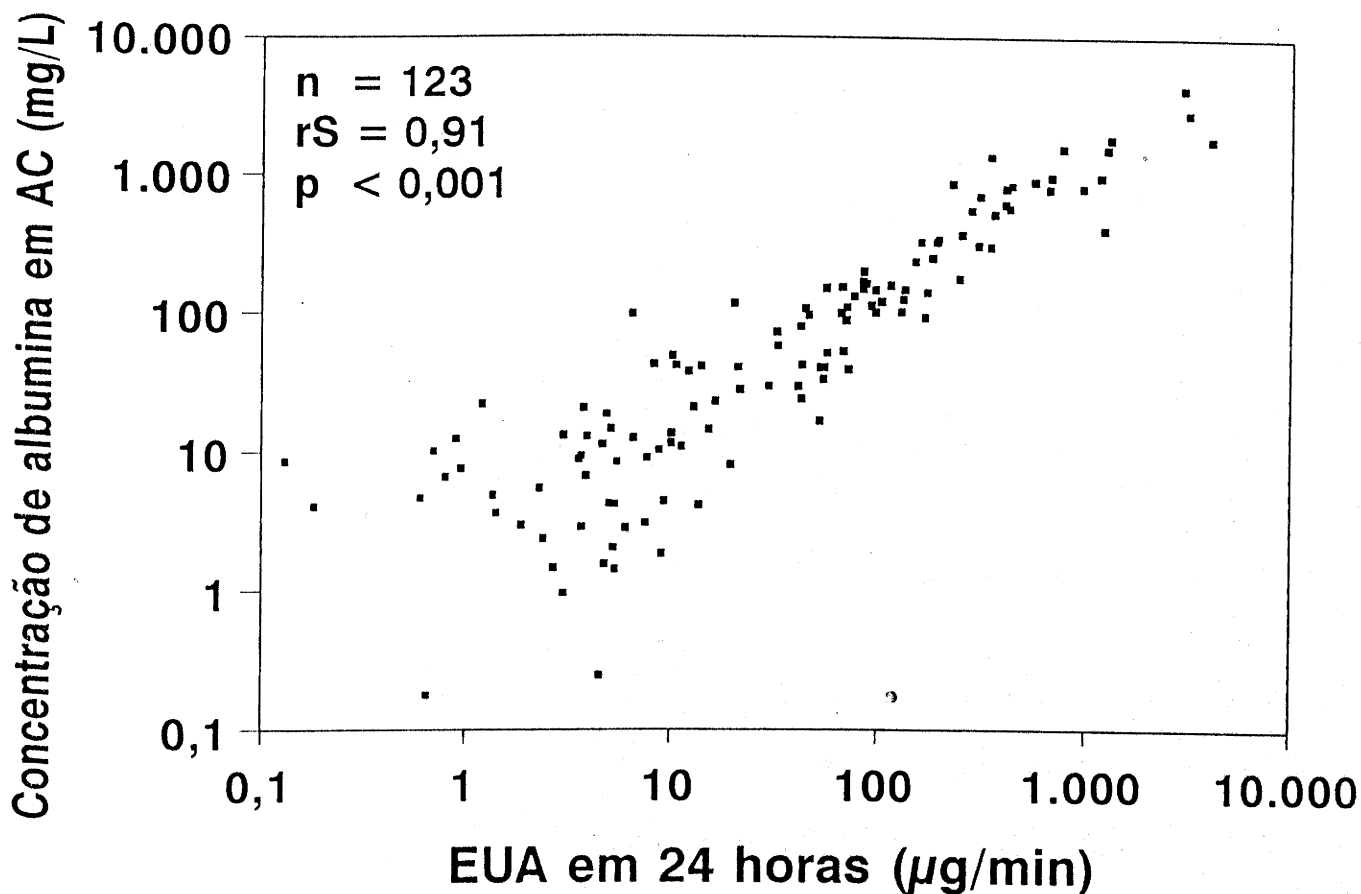


Figura 3. Correlação entre a concentração de albumina em amostra de urina diurna casual (AC) e excreção urinária de albumina (EUA) em 24 horas medida por imunoturbidimetria. Os resultados foram plotados em escala logarítmica para acomodar a variação de resultados.

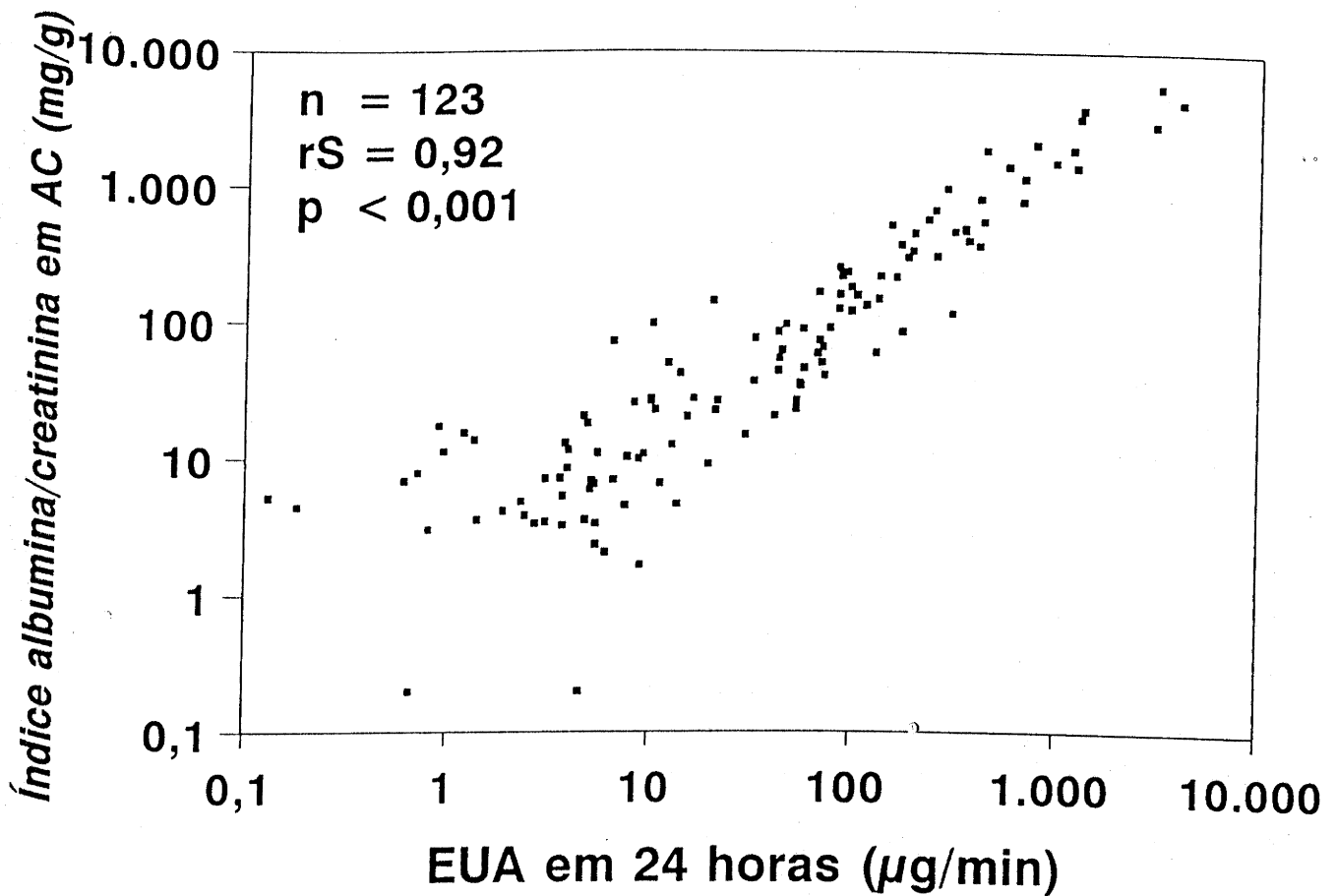


Figura 4. Correlação entre o índice albumina/creatinina em amostra de urina diurna casual (AC) e excreção urinária de albumina (EUA) em 24 horas medida por imunoturbidimetria. Os resultados foram plotados em escala logarítmica para acomodar a variação de resultados.

I.2.2. Determinação da sensibilidade e especificidade das medidas de albumina por ITM em amostra de urina diurna casual para diagnóstico de nefropatia diabética.

O desempenho das medidas de albumina por ITM em AC para diagnóstico de microalbuminúria foi analisado utilizando-se as dosagens de EUA 24-h e as respectivas dosagens de albumina em AC das amostras classificadas como NORMO (n=54) e MICRO (n=44) segundo a dosagem de EUA 24-h. As figuras 5A e 5B mostram as curvas "ROC" para a ALB em AC (Figura 5A) e para o índice alb/cr em AC (Figura 5B) no diagnóstico de microalbuminúria, baseando-se na medida de EUA 24-h como padrão-ouro. Neste grupo de amostras de urina, em cada uma das curvas foi escolhida a medida de albumina (ponto de corte) cujo equilíbrio entre a S e E fosse mais adequado para um teste de triagem (melhor S). A escolha foi feita através da análise visual das curvas (ponto mais alto da curva - maior S - e mais à esquerda - maior E) e avaliando-se os resultados de S e E individuais calculados para cada ponto (Apêndices 2 e 3). Entre as dosagens das amostras utilizadas (n=98), o valor escolhido da medida de ALB em AC foi 16,9 mg/L. Neste ponto o valor da S foi de 100%, a E de 79,6%, o valor preditivo positivo (VPP) de 80%, o valor preditivo negativo (VPN) de 100% e a acurácia de 88,8% (Tabela X). O valor escolhido do índice alb/cr em AC foi 15,0 mg/g, apresentando uma S de 100%, E de 74,1%, VPP de 75,9%, VPN de 100% e acurácia de 85,7% (Tabela X). Ao valor de 16,9 mg/L correspondeu uma amostra urinária com dosagem de EUA 24-h de 52,7 $\mu\text{g}/\text{min}$ e ao valor de 15 mg/g o correspondente a 29,8 $\mu\text{g}/\text{min}$.

Além disso foram também analisados os pontos de corte resultantes da intersecção entre a diagonal traçada entre os pontos de 100% de sensibilidade e 100% de especificidade com os pontos das curvas "ROC" (este ponto representa o maior equilíbrio entre sensibilidade e especificidade. Utilizando este critério, os pontos de corte escolhidos para o diagnóstico de microalbuminúria foram: 33,6 mg/L (S= 88,6%; E= 88,9%) e 26,8 mg/g (S = 88,6%; E = 88,9%). Para o diagnóstico de macroalbuminúria os pontos de corte foram: 296,2 mg/L (S= 96%; E= 93%) e 334,3 (S=92%; E= 90,9%).

Na análise das curvas "ROC" para diagnóstico de microalbuminúria (98 amostras de urina) o valor das áreas sob as curvas para ALB e para o índice alb/cr em AC foram, respectivamente, 0,9766 (erro padrão=0,0115) e 0,9689 (erro padrão=0,0140). Não se encontrou diferença significativa entre as áreas (P=0,3) (Tabela XI).

O desempenho das medidas de albumina em AC para diagnóstico de macroalbuminúria foi avaliado utilizando-se as dosagens de EUA 24-h e as dosagens de albumina em AC das amostras classificadas como MICRO (n=44) e MACRO (n=25). As figuras 6A e 6B mostram as curvas "ROC" para a ALB em AC (Figura 6A) e para o índice alb/cr em AC (Figura 6B) no diagnóstico de macroalbuminúria. Para a determinação dos pontos de corte, levando em consideração os valores mais apropriados de S e E, seguiu-se a mesma orientação descrita anteriormente (curvas "ROC" para diagnóstico de microalbuminúria). O valor escolhido da medida da ALB em AC como ponto de corte para diagnóstico de macroalbuminúria foi 174 mg/L (S =

100%; E = 86,4%; VPP = 80,6%, VPN = 100% e acurácia = 91,3%) e o valor do índice alb/cr em AC foi 116,6 mg/g (S = 100%; E = 56,8%; VPP = 56,8%; VPN = 100% e acurácia = 72,5%) (Tabela X). A dosagem de EUA 24-h que correspondeu ao valor de 116,6 mg/g foi de 307,1 $\mu\text{g}/\text{min}$ e ao valor de 174 mg/L, o valor de 250,2 $\mu\text{g}/\text{min}$.

Biblioteca
FAMED/HCPA

Na análise das curvas "ROC" para diagnóstico de macroalbuminúria (69 amostras de urina) o valor da área sob a curva para a ALB foi 0,9868 (erro padrão=0,0094) e o valor da área sob a curva para o índice alb/cr foi 0,9614 (erro padrão=0,0241). Não houve diferença entre as medidas das áreas destas curvas ($P=0,1$) (Tabela XI).

Para avaliar possível diferença entre o sexo feminino e masculino quanto ao desempenho das medidas de albumina em AC para o diagnóstico da nefropatia diabética e quanto aos valores de ponto de corte, as 123 amostras de urina foram separadas de acordo com o sexo. Foram traçadas curvas "ROC" para a ALB e para o índice alb/cr para diagnóstico de microalbuminúria e de macroalbuminúria nos homens e nas mulheres (Figuras 7, 8,9 e 10).

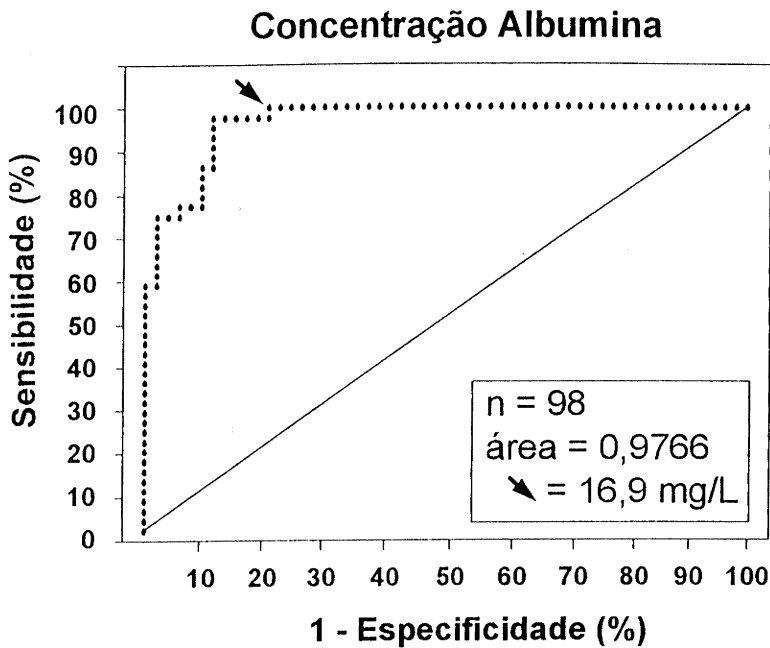
Para traçar as curvas "ROC" para as medidas de albumina em AC no diagnóstico de microalbuminúria nas mulheres foram utilizadas 26 amostras de urina NORMO e 19 amostras de urina MICRO. As curvas para as medidas de albumina em AC para o diagnóstico de microalbuminúria nos homens foram realizadas a partir das medidas de 28 amostras de urina NORMO e 25 amostras de urina MICRO. A Tabela

XII reúne os valores de ponto de corte escolhidos para diagnóstico de microalbuminúria em mulheres e homens para ALB e para índice alb/cre, bem como os respectivos valores de S, E, VPP, VPN e acurácia.

Para avaliar o desempenho das medidas de albumina em AC para o diagnóstico de macroalbuminúria, foram utilizadas 19 amostras MICRO e 10 amostras MACRO das mulheres e 25 amostras MICRO e 15 amostras MACRO dos homens. Os valores de ponto de corte para diagnóstico de macroalbuminúria com seus respectivos valores de S e E, VPP, VPN e acurácia, tanto em homens quanto em mulheres estão expressos na tabela XIII.

Na análise das curvas "ROC" para o diagnóstico de microalbuminúria e para o de macroalbuminúria, não se encontrou diferença entre as áreas sob as curvas para a ALB na AC dos homens e as das mulheres ($P > 0,05$), assim como entre as áreas sob as curvas para o índice alb/cre na AC ($P > 0,05$). As áreas sob as curvas "ROC" dos homens e das mulheres e suas comparações estão expressas na Tabela XIV.

A



B

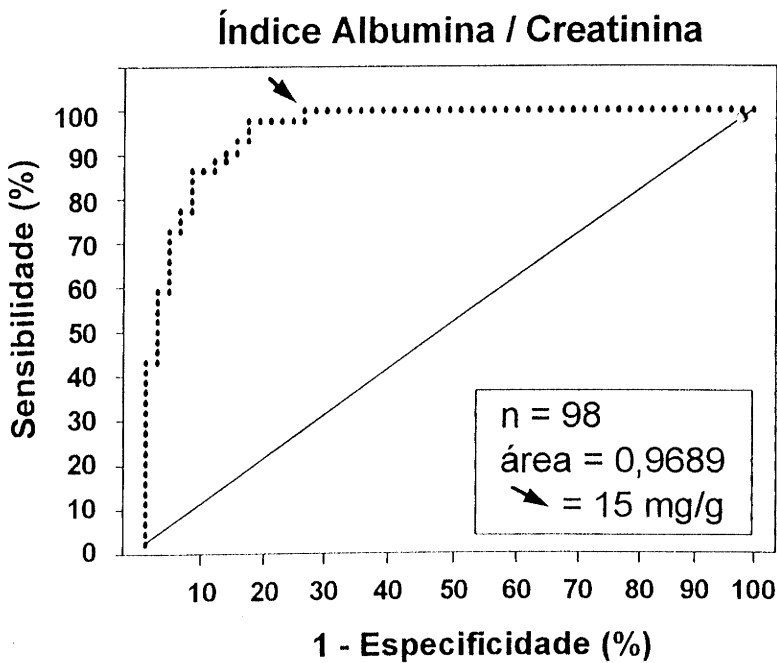


Figura 5. Curvas "ROC" da concentração de albumina (A) e do índice albumina/creatinina (B) em amostra de urina diurna casual para diagnóstico de microalbuminúria.

TABELA X. DESEMPENHO DAS MEDIDAS DE ALBUMINA EM AMOSTRA CASUAL PARA DIAGNÓSTICO DE NEFROPATIA DIABÉTICA.

| | Diagnóstico de Microalbuminúria | | Diagnóstico de Macroalbuminúria | |
|--------------|------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| | ALB (16,9 mg/L) | Índice alb/cr (15 mg/g) | ALB (174 mg/L) | Índice alb/cr (116,6 mg/g) |
| S (%) | 100 | 100 | 100 | 100 |
| E (%) | 79,6 | 74,1 | 86,4 | 56,8 |
| VPP (%) | 80 | 75,9 | 80,6 | 56,8 |
| VPN (%) | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Acurária (%) | 88,8 | 85,7 | 91,3 | 72,5 |

ALB = concentração de albumina

Índice alb/cr = índice albumina/creatinina

S = sensibilidade

E = especificidade

VPP = valor preditivo positivo

VPN = valor preditivo negativo

**TABELA XI. MEDIDAS DAS ÁREAS SOB AS CURVAS "ROC" PARA
DIAGNÓSTICO DE NEFROPATIA DIABÉTICA.**

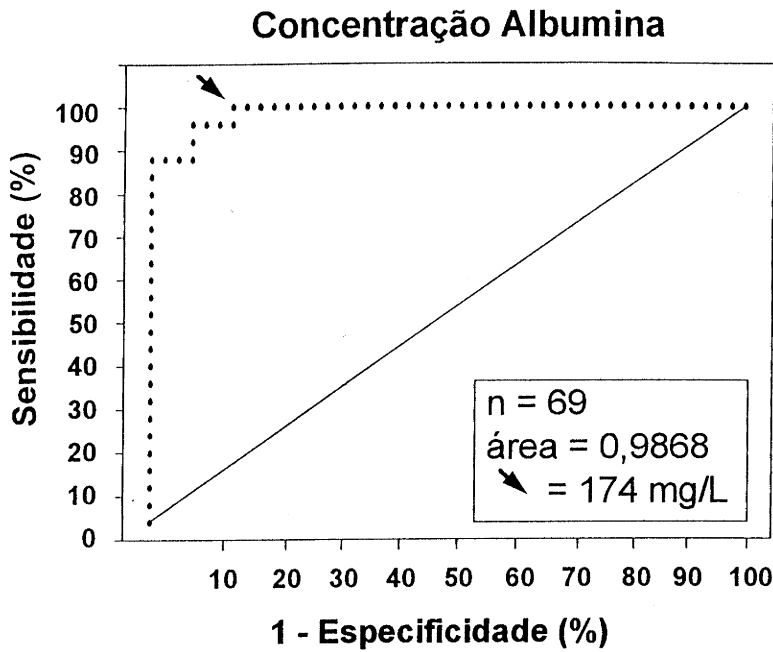
| | Curva "ROC" para ALB (A/EP) | Curva "ROC" para Índice alb/cr (A/EP) | P |
|------------------------------------|-----------------------------------|---|------|
| Diagnóstico de microalbuminúria | 0,9766/0,0115 | 0,9689/0,014 | 0,29 |
| Diagnóstico de macroalbuminúria | 0,9868/0,0094 | 0,9614/0,0241 | 0,13 |
| P | 0,25 | 0,39 | |

ALB = concentração de albumina

Índice alb/cr = Índice albumina/creatinina

A/EP = área sob a curva/erro padrão

A



B

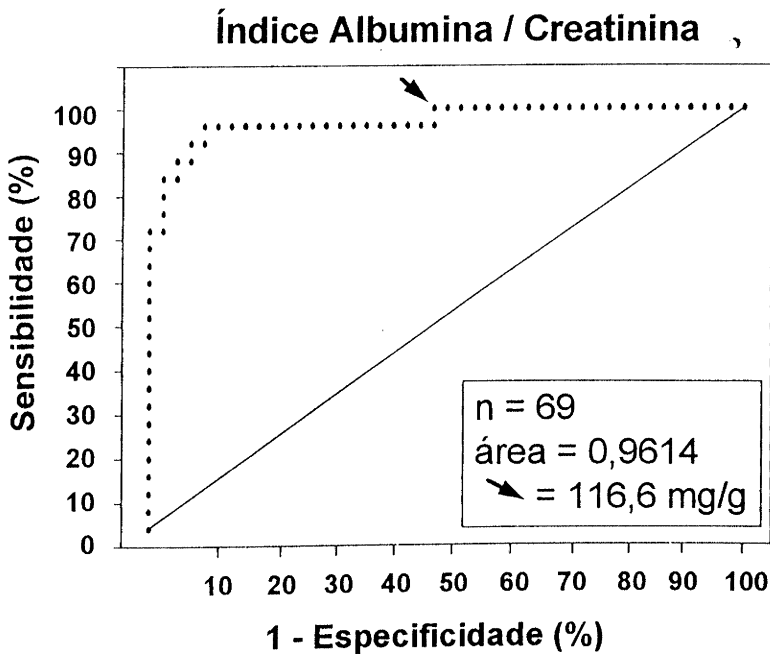
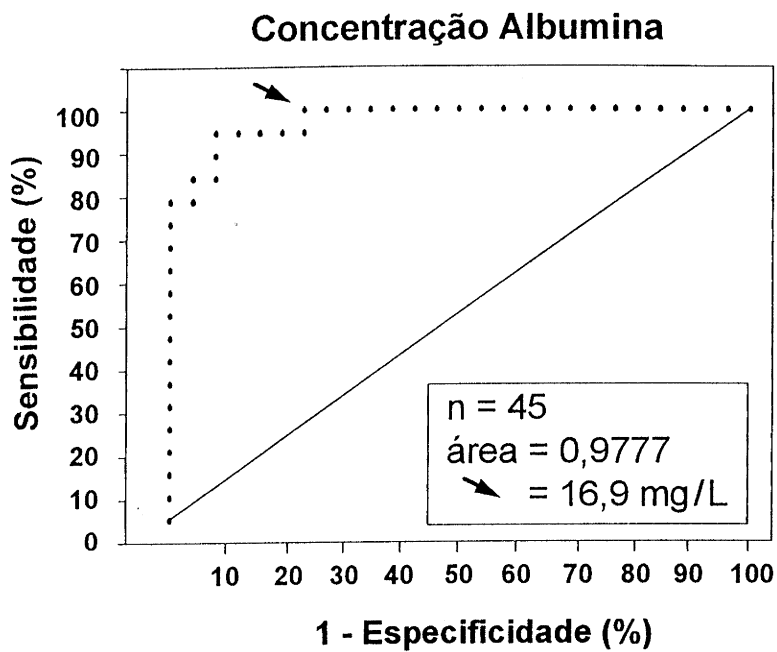


Figura 6. Curvas "ROC" da concentração de albumina (A) e do índice albumina/creatinina (B) em amostra de urina diurna casual para diagnóstico de macroalbuminúria.

A



B

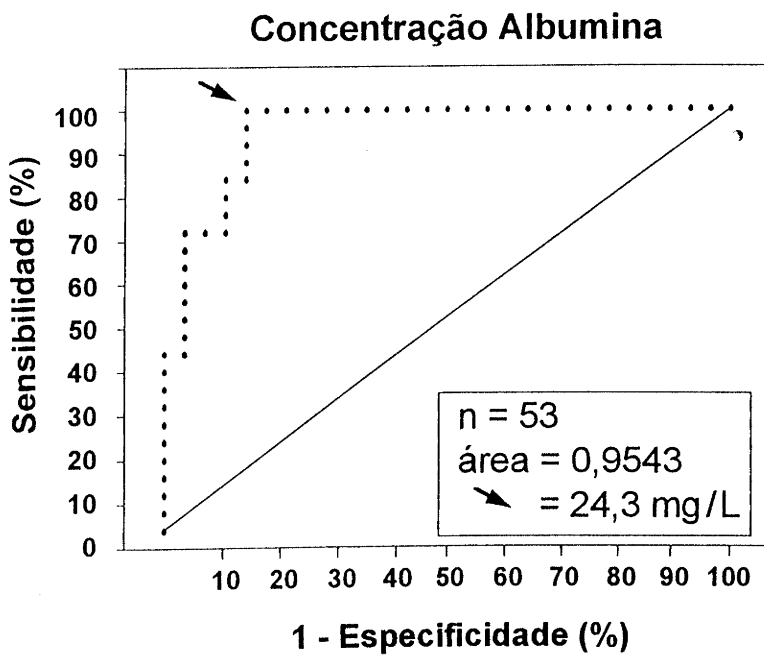
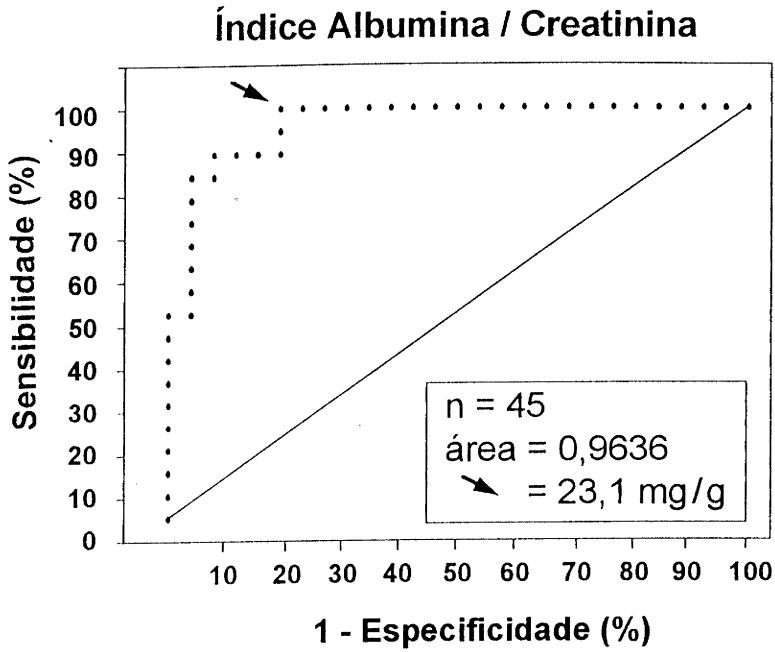


Figura 7. Curvas "ROC" da concentração de albumina em mulheres (A) e homens (B) em amostras de urina diurna casual para diagnóstico de microalbuminúria.

A



B

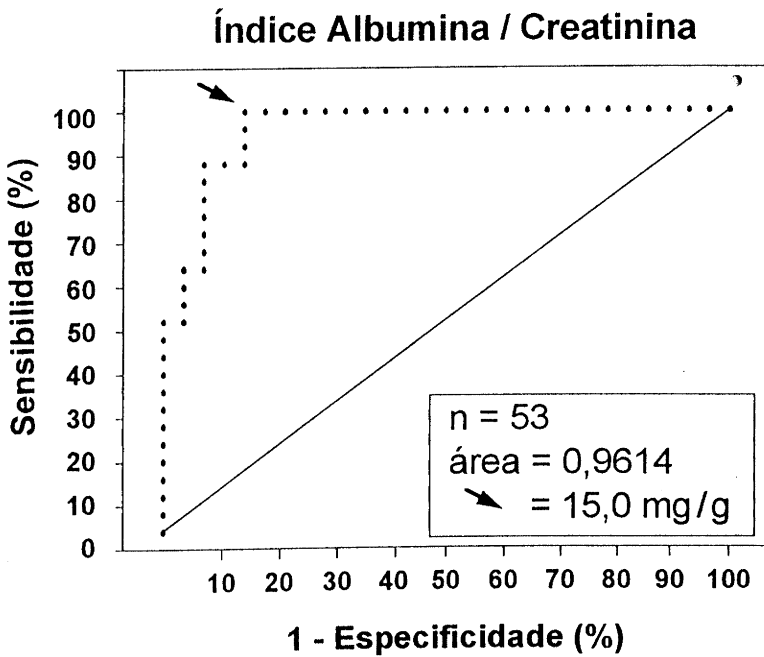
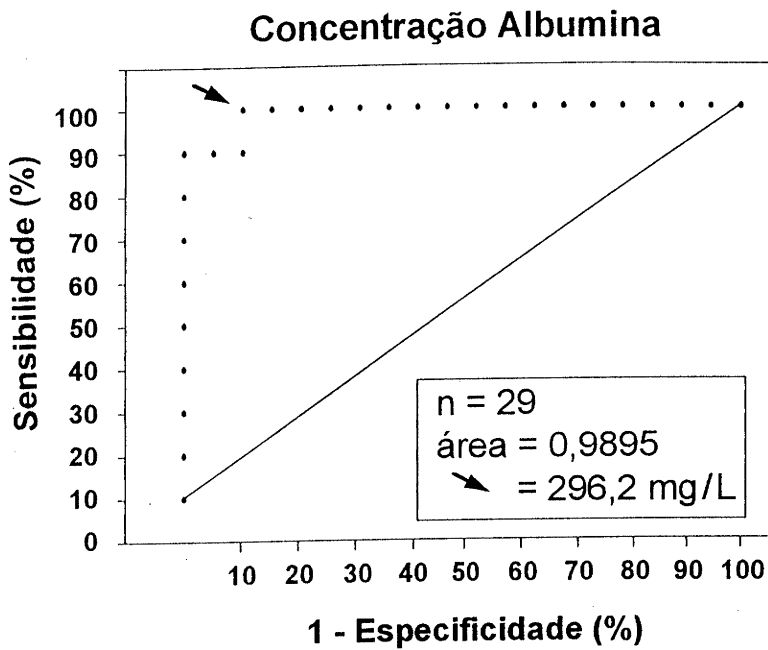


Figura 8. Curvas "ROC" do índice albumina/creatinina em mulheres (A) e homens (B) em amostra de urina diurna casual para diagnóstico de microalbuminúria.

A



B

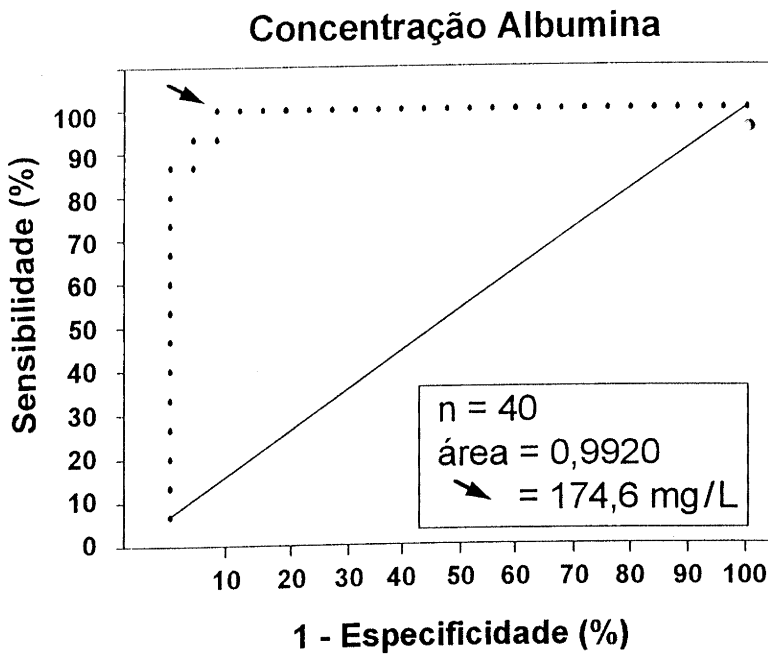
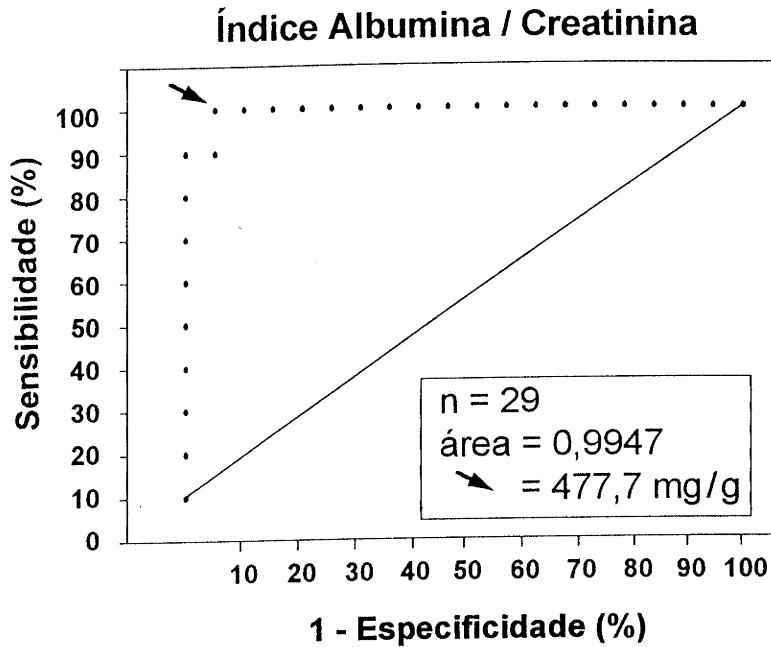


Figura 9. Curvas "ROC" da concentração de albumina em mulheres (A) e homens (B) em amostra de urina diurna casual para diagnóstico de macroalbuminúria.

A



B

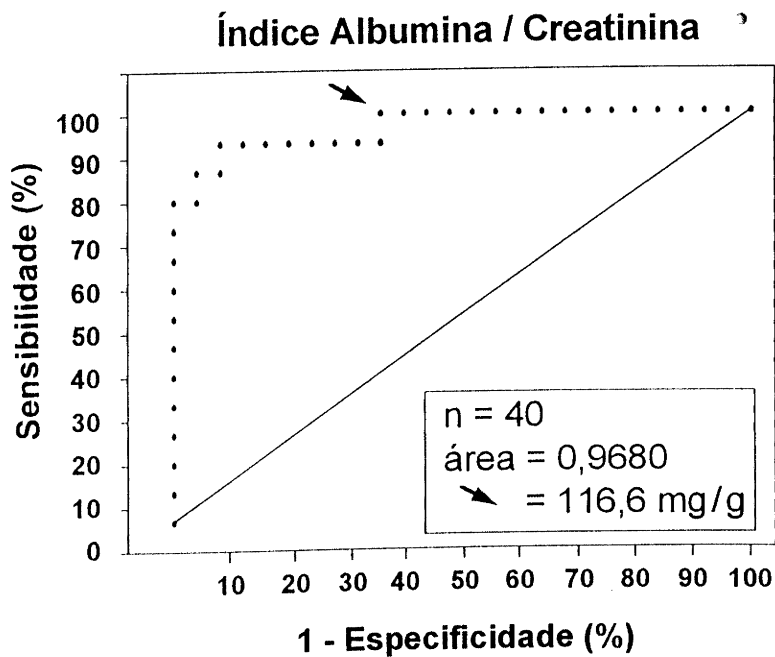


Figura 10. Curvas "ROC" do índice albumina/creatinina em mulheres (A) e homens (B) em amostra de urina diurna casual para diagnóstico de macroalbuminúria.

**TABELA XII. VALORES DIAGNÓSTICOS DE MICROALBUMINÚRIA
(PONTOS DE CORTE) EM AMOSTRA DE URINA DIURNA
CASUAL EM HOMENS E MULHERES.**

| Pontos de corte | Mulheres | Homens |
|-------------------------|-----------------|---------------|
| ALB (mg/L) | 16,9 | 24,3 |
| S/E | 100/76,9 | 100/85,7 |
| VPP/VPN | 76/100 | 86,2/100 |
| acurácia (%) | 86,7 | 92,5 |
| Índice alb/cr (mg/g) | 23,1 | 15,0 |
| S/E | 100/80,8 | 100/85,7 |
| VPP/VPN | 79,2/100 | 86,2/100 |
| acurácia (%) | 88,9 | 92,5 |

ALB = concentração de albumina

Índice alb/cr = índice albumina/creatinina

S/E = sensibilidade (%) / especificidade (%)

VPP = valor preditivo positivo (%)

VPN = valor preditivo negativo (%)

**TABELA XIII. VALORES DIAGNÓSTICOS DE MACROALBUMINÚRIA
(PONTOS DE CORTE) EM AMOSTRA DE URINA DIURNA
CASUAL EM HOMENS E MULHERES.**

| Pontos de corte | Mulheres | Homens |
|------------------------|-----------------|---------------|
| ALB | | |
| mg/L | 296,2 | 174,6 |
| S/E | 100/89,5 | 100/92 |
| VPP/VPN | 83,3/100 | 88,2/100 |
| acurácia (%) | 93,1 | 95 |
| Índice alb/cr | | |
| mg/g | 477,7 | 116,6 |
| S/E | 100/94,7 | 100/64 |
| VPP/VPN | 90,9/100 | 62,5/100 |
| acurácia (%) | 96,6 | 77,5 |

ALB = concentração de albumina

Índice alb/cr = índice albumina/creatinina

S/E = sensibilidade (%) / especificidade (%)

VPP = valor preditivo positivo (%)

VPN = valor preditivo negativo (%)

TABELA XIV. MEDIDAS DAS ÁREAS SOB AS CURVAS "ROC" PARA DIAGNÓSTICO DE NEFROPATIA DIABÉTICA EM AMOSTRA DE URINA DIURNA CASUAL NAS MULHERES E NOS HOMENS.

| | ALB (A/EP) | Índice alb/cr (A/EP) | P |
|------------------------------------|-----------------------|---------------------------------|----------|
| Diagnóstico de microalbuminúria | | | |
| - Mulher | 0,9777/0,0171 | 0,9636/0,0242 | 0,28 |
| - Homem | 0,9543/0,0267 | 0,9614/0,0238 | 0,39 |
| P | 0,23 | 0,48 | |
| Diagnóstico de macroalbuminúria | | | |
| - Mulher | 0,9895/0,0139 | 0,9947/0,0086 | 0,35 |
| - Homem | 0,9920/0,0091 | 0,9680/0,0264 | 0,17 |
| P | 0,44 | 0,17 | |

ALB = concentração de albumina

Índice alb/cr = índice albumina/creatinina

A/EP = área sob a curva/erro padrão

II. Análise da EUA e da proteinúria de 24 horas em pacientes com DM.

Foram analisadas 217 amostras de urina de 24 horas (167 pacientes; 78 mulheres e 89 homens), sendo 84 NORMO, 78 MICRO e 55 MACRO. Os valores de EUA e proteinúria de 24 horas de cada grupo estão expressas na tabela XV. O coeficiente de correlação (rS) das dosagens de EUA e da proteinúria de 24 horas foi 0,95 ($p < 0,001$) (Figura 11). Dividindo-se as amostras em NORMO, MICRO e MACRO, este o coeficiente de correlação foi, respectivamente, $rS=0,61$, $rS=0,80$ e $rS=0,95$ ($p < 0,0001$).

O diagnóstico de nefropatia clínica utilizando a medida da proteinúria de 24 horas superior a 500 mg, apresentou uma sensibilidade de 100% e especificidade de 91%, considerando como padrão-ouro uma $EUA \geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$.

A proporção média de albumina em relação às proteínas totais urinárias em 24 horas encontrada em cada grupo foi: 16,8% no grupo NORMO, 44,2% no MICRO e 47,1% no MACRO (Tabela XV). Encontrou-se diferença significativa ($p < 0,05$) entre a média de proporções do grupo NORMO quando comparadas com médias de proporções dos grupos MICRO e MACRO. Não houve diferença significativa entre as médias das proporções dos grupos MICRO e MACRO.

**TABELA XV. MEDIDAS DA EUA POR ITM E PROTEINÚRIA DE 24 horas
DAS 217 AMOSTRAS DE URINA.**

| Amostras de urina | EUA* (µg/min) | Proteinúria* (mg/24h) | Proporção Albumina/ Proteína Total ** (%) |
|--------------------------------|--------------------------------|--|--|
| Normoalbuminúricas (n = 84) | 4,9 (0,1 - 19,5) | 45,7 (6,5 - 323,7) | 16,8 (0,42 - 47,5) |
| Microalbuminúricas (n = 78) | 69,6 (20,3 - 197,8) | 230,9 (51,6 - 625,1) | 44,2 (14,3 - 76,5) |
| Macroalbuminúricas (n = 55) | 627,7 (201,2 - 4056,8) | 2133,1 (541,2 - 12123,5) | 47,1 (33,4 - 79,2) |

Os valores estão expressos como mediana (*) ou como média (**) e o intervalo de variação entre parênteses.

EUA = excreção urinária de albumina

ITM = imunoturbidimetria

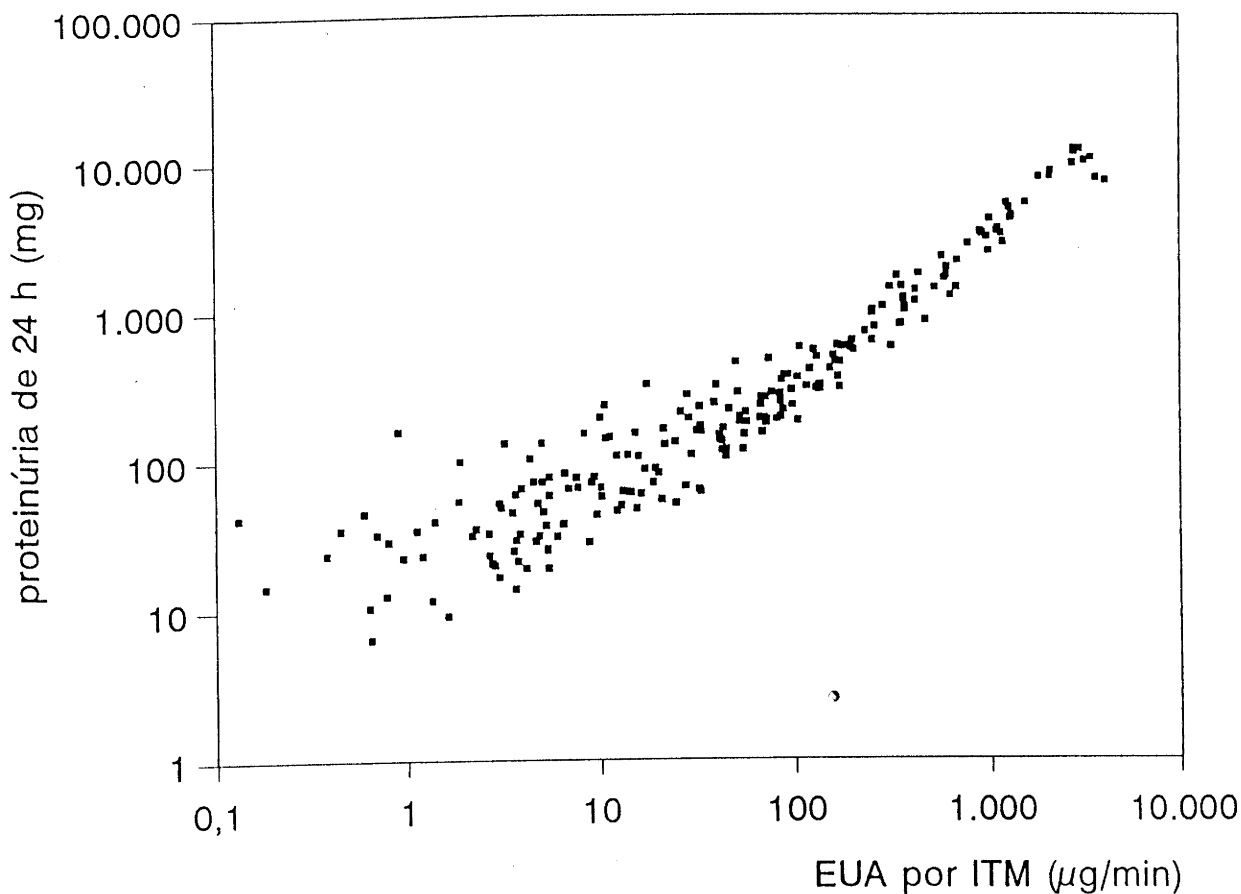
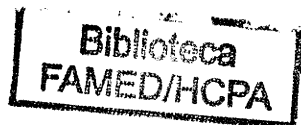


Figura 11. Correlação entre a medida de excreção urinária de albumina (EUA) por imunoturbidimetria (ITM) e a medida de proteínas totais urinárias em 24 horas. Os resultados foram plotados em escala logarítmica para acomodar a grande variação de resultados.

DISCUSSÃO



I.1. Avaliação do método imunoturbidimétrico para medida de EUA em pacientes com DM.

A ITM é uma técnica prática, razoavelmente rápida (tempo de realização do ensaio de aproximadamente 15 minutos) e adequada para a medida de albumina urinária. Apresenta um amplo limite de detecção de albuminúria (5 - 160 mg/L)⁽¹¹⁷⁾ e tem mostrado uma boa correlação com o RIE^(60,68,117). Observou-se também uma forte correlação entre a técnica de ITM realizada através de "kits" comerciais com a técnica montada no próprio laboratório ("in house")⁽⁶⁷⁾.

No presente estudo, as dosagens de EUA em urina de 24 horas por ITM apresentaram uma forte correlação com as dosagens por RIE ($r_s=0,98$), semelhante ao que tem sido observado por outros autores. Lloyd e colaboradores⁽⁶⁸⁾ compararam as medidas de EUA por ITM com as medidas por RIE em amostras de urina noturna de crianças normais ($n=28$) e crianças com DM I ($n=46$). Observaram uma forte correlação ($r=0,94$) entre as duas técnicas. Embora o autor refira que a maioria dos pacientes tivessem valores de EUA próximo ao normal, não é possível definir com clareza a presença e/ou número de urinas na faixa de microalbuminúria, já que os

valores de EUA são fornecidos apenas em mg/L. Kearney e colaboradores ⁽⁶⁰⁾ compararam a técnica de ITM utilizando equipamento automatizado ("Cobas-Bio centrifugal analyser") com o RIE em 193 amostras de urina de pacientes com DM com e sem microalbuminúria. Como os autores descrevem que antes das dosagens foram feitas diluições em amostras de urina cujo teste Albustix foi positivo (ou seja, proteinúria de 24 h > 500 mg) é provável que também tenham sido incluídos pacientes com macroalbuminúria. Não há referência quanto ao tipo de coleta das urinas analisadas. A correlação entre as medidas de EUA por ITM e RIE foi de 0,99. Recentemente, Tiu e colaboradores ⁽¹¹⁷⁾ ao compararem a medida de EUA por ITM e RIE em 75 amostras de urina noturna de pacientes com DM cuja EUA variou de 0 a 244 µg/min, obtiveram também uma forte correlação entre os métodos ($r = 0,974$).

O método utilizado para medida de EUA deve apresentar uma boa correlação com o padrão-ouro (RIE) de medida de EUA não somente na faixa de MICRO (objetivo inicial principal das técnicas de medida de EUA), mas também na faixa de NORMO e MACRO. Quando foram consideradas de forma isolada as amostras NORMO, MICRO e MACRO, observou-se também uma forte correlação entre a EUA medida por ITM e RIE ($r_S=0,78$, $r_S=0,75$ e $r_S=0,9$, respectivamente). Diferentes estudos revisados ^(47,60,68,113) têm descrito um limite inferior de detecção da albumina urinária através da ITM que varia de 1,3 a 5 mg/L. A inclusão de valores mais baixos de EUA da faixa NORMO, poderia tornar a variabilidade da medida de EUA maior. Entretanto, a correlação entre as medidas por ITM e as por RIE no grupo de amostras de urina NORMO foi boa, reforçando a adequada sensibilidade da técnica de ITM

nesta faixa. Por outro lado, devido a necessidade de diluição para dosagem em amostras de urina MACRO, considerando que o limite superior da albumina urinária detectável pela ITM é aproximadamente 160 mg/L, poderia haver menor correlação com o RIE também nesta faixa de EUA. Nas amostras MACRO foi observada uma boa correlação entre a ITM e o RIE. Finalmente, é importante determinar a correlação na faixa MACRO visto que a recomendação atual ⁽²¹⁾ é que para o diagnóstico de nefropatia clínica (macroalbuminúria) seja utilizada a dosagem de EUA e não a medida de proteína total urinária. Além disto, sugere-se monitorizar a resposta ao tratamento da nefropatia clínica (controle metabólico, controle de níveis pressóricos e dieta hipoproteica) através da medida de albumina urinária.

Não existe na literatura dados sobre a correlação entre medidas de EUA por ITM e RIE em diferentes fases do comprometimento renal pelo DM. Um único trabalho ⁽¹³⁰⁾ faz referência à comparação de EUA por ITM e RIE em diferentes faixas de EUA. Entretanto, não são fornecidos os valores de correlação e as amostras são separadas em dois grupos: valores de EUA acima e abaixo de 30 mg/L. Neste estudo não são analisadas urinas MACRO, pois a variação da concentração de albumina das urinas estudadas foi de 1 a 120 mg/L. Assumindo-se um fluxo urinário médio de 1 ml/min, estes valores corresponderiam a aproximadamente 1 a 120 µg/min de EUA, portanto fora da faixa de macroalbuminúria.

Os CVs intra-ensaio (4,5%) e interensaio (5,1%) médios das medidas por ITM em urina de 24 horas, analisando urinas NORMO, MICRO e MACRO conjuntamente no presente estudo demonstraram que esta técnica apresenta boa precisão, o que está

de acordo com dados observados por outros autores ^(25,47,67,68,113,117). Considerando cada faixa de EUA em separado (NORMO, MICRO e MACRO) a variabilidade observada foi também pequena.

Na faixa de EUA considerada como NORMO, onde se poderia esperar uma variabilidade maior pelo limite inferior do método ser 5 mg/L, o CV interensaio foi adequado, incluindo (CV = 10,98%) ou não (CV = 5,1%) as duas únicas amostras de urina cujo valor de EUA foi menor que 5 mg/L. Considerando que a imprecisão aceitável de um ensaio é definida como sendo igual ou menor do que a metade da variação biológica intra-individual do elemento em estudo ⁽³⁵⁾, e que a variação intra-individual descrita da albumina urinária é raramente abaixo de 25%, ^(17,32), um CV médio de até 12% para medida de EUA é adequado ⁽¹⁰³⁾. Se considerarmos que o coeficiente de variação intra-individual analisado no nosso laboratório é de cerca de 28% ⁽⁴⁾, poderíamos esperar um CV de até 14% nas urinas de 24 horas.

Na literatura revisada nenhum dos estudos que avaliam a variabilidade da ITM (CV intra- e interensaio), analisa as três faixas de EUA: NORMO, MICRO e MACRO. Teppo e colaboradores ⁽¹¹³⁾ analisaram os CVs intra- e interensaio utilizando apenas duas amostras de urina com concentrações de albumina de 3500 mg/L e 90 mg/L. Não há referência quanto à forma de coleta ou patologias renais que os pacientes apresentavam. Os CVs intra- e interensaio observados foram, respectivamente 5,6% e 5,7% na primeira urina e 7,5% e 6,9% na segunda urina. Lloyd e colaboradores ⁽⁶⁸⁾ determinaram o CV intra- e interensaio das medidas de concentração de albumina por

ITM em amostras de urina noturna NORMO e MICRO. Foram analisadas conjuntamente urinas de crianças normais e crianças com DM I observando-se um CV intra-ensaio médio de 1,6% e um CV interensaio médio de 4,5%. Harmoinen e colaboradores ⁽⁴⁷⁾ analisaram os CVs intra- e interensaio em amostras de urina NORMO e MICRO e obtiveram os valores de 4,3% e 6,5%, respectivamente. Os autores não referem a forma de coleta das urinas estudadas e não esclarecem se estas amostras de urina eram de indivíduos normais ou com DM. Tiu e colaboradores ⁽¹¹⁷⁾ analisaram os CVs em medidas de albumina de amostras de urina noturna de pacientes com DM. Os CVs intra- e interensaio em baixos níveis de concentração de albumina (10 - 16 mg/L) foram, respectivamente 6,6% e 11,4%. Já os CVs intra- e interensaio em altos níveis (90 - 120 mg/L) foram 11,1% e 5,4%, respectivamente. Dati e colaboradores ⁽²⁵⁾ analisaram apenas a reprodutibilidade interensaio em amostras de urina MICRO e o valor médio obtido foi de 2%. Os autores não descrevem o tipo de coleta destas urinas nem as patologias renais que os pacientes apresentavam.

Os dados apresentados no presente trabalho não encontram similar na literatura e foram mais abrangentes por incluírem faixas de EUA representativas do ponto de vista clínico.

Pode-se concluir que a técnica de ITM é adequada para a utilização em pacientes com diferentes graus de comprometimento renal pelo DM, por ser exata e precisa.

I.2. Avaliação da medida de albumina em amostra de urina diurna casual para diagnóstico de nefropatia diabética.

Ao escolher-se determinado tipo de amostra de urina para medida de EUA no diagnóstico de ND deve-se compará-la a amostra de urina de 24 horas, tradicionalmente considerada como padrão de referência para diagnóstico. A partir da observação da dificuldade de coletas de urina de 24 horas ⁽³⁷⁾, têm sido analisadas outras formas de coleta consideradas mais práticas. A medida de albumina em amostra casual pode ser uma forma alternativa adequada para diagnóstico de microalbuminúria. Na literatura revisada não existem dados acerca da correlação entre a EUA 24-h, ou mesmo urina noturna, com a medida de albumina em amostra de urina casual, assim como avaliação do desempenho desta última, medida pelo método de ITM.

No presente estudo observou-se que tanto a ALB como o índice alb/cr em AC mostraram-se adequados para diagnóstico de ND, tanto de microalbuminúria como macroalbuminúria. A análise de todas as amostras de urina, independente do valor de EUA, mostrou uma forte correlação entre as medidas de albumina em AC (ALB, $rS = 0,91$; índice alb/cr, $rS = 0,92$) com a medida de EUA 24-h. Quando foram consideradas de forma isolada as amostras de urina NORMO, MICRO e MACRO observou-se uma correlação regular entre a ALB ($rS = 0,40$) e o índice alb/cr ($rS = 0,42$) com a EUA 24-h no grupo NORMO e uma forte correlação entre a ALB e o índice alb/cr com a EUA 24-h nos grupos MICRO ($rS = 0,70$ e $rS = 0,75$) e MACRO ($rS = 0,71$ e $rS = 0,84$).

Nathan e colaboradores ⁽⁸⁹⁾ compararam a medida de EUA de 24-h com o índice alb/cr de amostras de urina colhidas em vários horários do mesmo dia em que foi coletada a urina de 24 horas. Foram analisadas por RIE as urinas de 25 pacientes com DM e 10 indivíduos normais, tendo sido observada uma forte correlação ($r = 0,82$) entre os dois tipos de coleta. Analisadas de forma isolada as urinas dos pacientes com DM, foi mantida a forte correlação ($r = 0,80$).

Alguns autores observaram correlações consideradas regulares entre as medidas de EUA em urinas com tempo marcado (urinas de 24 horas ou urinas noturnas) e as medidas de albumina em amostras de urina casual. Entretanto, na maioria deles ^(23,37,38,108) a coleta das amostras de urina casual foi realizada em intervalos que variaram de 2 a 4 semanas das coletas de urina com tempo marcado, o que pode ter influenciado os resultados considerando-se a grande variação intra-individual dia-a-dia (até 50%) da EUA ⁽³²⁾. Apenas no trabalho de Cowell e colaboradores ⁽²³⁾ as coletas dos dois tipos de amostra de urina foram feitas no mesmo dia. Estes autores compararam as medidas por RIE de EUA 24-h com as medidas de ALB em amostras de urina casual em 41 crianças com DM I. As amostras de urina casual foram divididas de acordo com o turno de coleta (manhã, tarde, noite) e as correlações entre a ALB e as medidas de EUA 24-h foram: manhã, $r = 0,51$; tarde, $r = 0,68$ e noite, $r = 0,32$. As correlações entre o índice alb/cr e as medidas de EUA 24-h foram semelhantes. Neste grupo de pacientes havia apenas 4 microalbuminúricos, sendo que os demais eram todos normoalbuminúricos. Estes valores são semelhantes aos observados no presente estudo ao analisar-se o coeficiente de correlação das medidas de albumina (ALB e

índice alb/cr) em amostra casual com a EUA 24-h na faixa NORMO (ver a seguir).

Na maioria dos estudos ^(23,37,38,89,108) foram excluídos os pacientes com Albustix positivo ou proteinúria de 24 horas acima de 500 mg. Já Woolerton e colaboradores ⁽¹³⁴⁾ compararam as medidas por RIE de EUA 24-h com o índice alb/cr em amostra de urina casual de 39 pacientes com DM, sendo 5 macroalbuminúricos, e encontraram um coeficiente de correlação de 0,90. A correlação foi semelhante incluindo ou não os pacientes macroalbuminúricos. Recentemente, Schwab e colaboradores ⁽¹⁰⁶⁾ avaliaram 94 amostras de urina de pacientes com DM I (36 NORMO, 27 MICRO e 31 MACRO), comparando a medida de albumina urinária por RIE tanto de amostras da primeira urina da manhã como de amostras de urina casual colhidas pela manhã ou tarde, com a medida de EUA em urina de 24 horas. Os autores encontraram uma forte correlação ($r=0,79$) entre as medidas de EUA com a ALB das amostras de urina casual e com as amostras da primeira urina da manhã. Quando analisaram apenas o grupo de amostras MICRO, a correlação foi similar ($r=0,75$). Os autores não fornecem os resultados das correlações nas faixas NORMO e MACRO.

Entre os trabalhos revisados, apenas um, publicado sob a forma de "letter", analisa mais do que uma faixa de EUA. Coutarel e colaboradores ⁽²²⁾ compararam a medida de EUA por imunonefelometria em amostra noturna com o índice alb/cr em amostra de urina casual de 144 pacientes com DM, sendo 114 normoalbuminúricos e 30 microalbuminúricos. Os autores encontraram uma correlação regular tanto no grupo de urinas NORMO ($r = 0,57$) como no grupo MICRO ($r = 0,53$). Não foram avaliados

pacientes macroalbuminúricos.

A avaliação do desempenho das medidas de albumina (ALB e índice alb/cr) em AC para o diagnóstico de microalbuminúria e macroalbuminúria, comparando com a EUA 24-h, foi feita através da determinação da sensibilidade e especificidade e análise de curvas "ROC". A determinação da sensibilidade (percentual de verdadeiros-positivo) e da especificidade (percentual de falsos-positivo) de um teste diagnóstico depende do valor do ponto de corte estabelecido entre os valores considerados normais e anormais deste teste. O teste diagnóstico ideal seria aquele com grande sensibilidade e grande especificidade, o que na prática dificilmente é obtido, já que o aumento de uma ocorre normalmente às custas da perda da outra. O importante é definir o ponto de corte mais apropriado em termos de equilíbrio entre sensibilidade e especificidade para uma situação clínica particular ⁽¹³⁾. A melhor maneira de expressar a relação entre estas características é através da construção da curva "ROC" ("Receiver Operating Characteristic") ⁽¹³⁾. Além disso, a estimativa da área sob a curva "ROC" construída permite determinar a acurácia do teste diagnóstico em estudo ⁽⁴⁵⁾, e não somente a acurácia de determinado ponto de corte. A área pode variar de 0,5 (ausência de acurácia) a 1,0 (acurácia perfeita) de acordo com o desvio da curva "ROC" em direção a extremidade mais alta e mais a esquerda da curva ⁽⁴⁵⁾. Estas informações permitem ainda que um teste diagnóstico seja analisado tanto isoladamente como em comparação com outros ⁽⁴⁴⁾.

O presente estudo adotou valores de ponto de corte para diagnóstico de microalbuminúria e macroalbuminúria que apresentaram sensibilidade de 100%, uma

vez que sugere-se que a medida de albumina em AC seja utilizada para o primeiro diagnóstico, isto é, triagem de ND. Em testes de triagem o mais importante é ter a melhor sensibilidade possível, mesmo que às custas de aumento do número de falsos-positivos. Neste sentido, optou-se por não adotar os pontos de corte definidos a partir da intersecção 100%-100% com a curva “ROC”, mesmo considerando que estes valores são mais próximos ao do consenso⁽²¹⁾. Além disso, neste estudo não se observaria melhora significativa da especificidade, mesmo que escolhidos valores de ponto de corte um pouco maiores, com redução da sensibilidade (Apêndice 2 a 5).

Para diagnóstico de microalbuminúria, definiu-se os valores de ponto de corte de 16,9 mg/L e 15 mg/g, respectivamente, para a ALB e o índice alb/cr. Estes valores diferem dos valores determinados por outros autores^(22,37,38,89). Os valores de ponto de corte são variados na literatura e dependem da sensibilidade e especificidade escolhidos, do tipo de amostra utilizada como padrão-ouro (EUA 24-h ou em urina noturna) e do delineamento experimental utilizado (ex.: intervalo de tempo entre as coletas de urina utilizadas).

Os principais trabalhos que avaliaram o desempenho de amostras de urina casual estão resumidos na tabela XVI.

Watts e colaboradores⁽¹²⁹⁾ ao analisarem 160 medidas de albumina em amostras de urina casual de pacientes com DM, obtiveram como pontos de corte valores de 15 mg/L ou 25,6 µg/mg. Estes valores foram obtidos utilizando como padrão-ouro urina noturna e considerando como diagnóstico de microalbuminúria o valor ≥ 15 µg/min,

valor este diferente do adotado pelo consenso e no presente trabalho ($\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$). Quando foi utilizado o critério de $30 \mu\text{g}/\text{min}$ para o diagnóstico de microalbuminúria, os valores dos pontos de corte foram $26 \text{ mg}/\text{L}$ e $70,8 \mu\text{g}/\text{mg}$, apresentando uma sensibilidade de 100% para ambos pontos.

Coutarel e colaboradores ⁽²²⁾, avaliando o índice alb/cr de 54 amostras de urina casual de pacientes com DM, de acordo com uma EUA noturna $\geq 30 \mu\text{g}/\text{min}$, escolheram o valor de ponto de corte de $3 \text{ mg}/\text{mmol}$ ($=26,5 \mu\text{g}/\text{mg}$), obtendo uma sensibilidade de 100% e E de 92% para o diagnóstico de microalbuminúria.

Nathan e colaboradores ⁽⁸⁹⁾ analisaram o desempenho do índice alb/cr para o diagnóstico de microalbuminúria em amostras de urina casual colhidas por pacientes com DM em vários horários do dia. Foram escolhidos três valores diferentes de ponto de corte por apresentarem a melhor sensibilidade e especificidade, baseando-se em três valores de EUA 24-h obtidos em um grupo de indivíduos normais (12 mg) e de dados da literatura (22 mg e 44 mg). O ponto de corte ($30 \mu\text{g}/\text{mg}$) que apresentava a melhor sensibilidade (100%), foi baseado no valor de 44 mg de EUA 24-h para diagnóstico de microalbuminúria. Este valor não é comparável ao obtido no presente trabalho uma vez que, assim como nos estudos anteriormente citados, os valores adotados para diagnóstico de microalbuminúria não são os mesmos.

Já alguns autores relataram um desempenho desfavorável das medidas de albumina em amostra de urina casual para diagnóstico de ND. Gatling e colaboradores ⁽³⁷⁾ analisaram a medida da ALB em 159 amostras de urina casual de pacientes com

DM. Baseando-se no valor de 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ de EUA em urina noturna para diagnóstico de microalbuminúria, foi escolhido o ponto de corte de 25 mg/L, observando-se uma sensibilidade de 56% e especificidade de 81%. Posteriormente, os mesmos autores ⁽³⁸⁾ analisaram o índice alb/cr de 311 amostras de urina casual de pacientes com DM, comparando-as com o mesmo padrão-ouro. O valor do índice alb/cr de 3 mg/mmol, equivalente a 26,5 $\mu\text{g}/\text{mg}$ em amostra casual mostrou uma sensibilidade de 80% e especificidade de 81%. Entretanto, apesar dos valores maiores de sensibilidade utilizando o índice alb/cr, estes não são próximos a 100%. Os autores relataram que a coleta da amostra de urina casual foi feita em um intervalo de até 2 semanas da urina noturna, o que pode ter influenciado os resultados. O mesmo ocorreu no estudo de Sochett e colaboradores ⁽¹⁰⁸⁾. Estes autores avaliaram 41 amostras de urina casual de crianças com DM I com medidas de ALB e índice alb/cr, comparando com a EUA 24-h. Os valores de ponto de corte determinados pelo autor para diagnóstico de microalbuminúria (EUA 24-h entre 15 e 200 mg) foram: para a ALB, 15 mg/L (sensibilidade = 50% e especificidade = 67%) e para o índice alb/cr, 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (sensibilidade = 75% e especificidade = 77,4%). Outro estudo ⁽²³⁾ que avaliou a ALB em amostra casual, utilizando como critério para diagnóstico de microalbuminúria o valor de 20 mg em 24 horas, obteve como ponto de corte o valor de 20 mg/L (sensibilidade de até 67%; especificidade de até 50%). Entretanto, neste trabalho, apenas 4 das 41 crianças avaliadas eram microalbuminúricas.

A avaliação do desempenho das medidas de albumina na AC para diagnóstico de nefropatia clínica é importante visto as recomendações atuais de sempre realizar a

medida de albumina urinária para diagnóstico de nefropatia clínica. Para diagnóstico de macroalbuminúria, o presente estudo definiu os valores de ponto de corte de 174 mg/L (sensibilidade = 100%; especificidade = 86,4%) e 116,6 µg/mg (sensibilidade = 100%; especificidade = 56,8%), respectivamente para ALB e índice alb/cr da AC. Embora a sensibilidade no valor escolhido do índice alb/cr para diagnóstico de macroalbuminúria tenha sido 100%, a especificidade foi baixa e menor do que aquela obtida quando foi utilizada somente a ALB. Esta diferença pode estar relacionada a proporção significativa (60%) de pacientes com perda de função renal (creatinina sérica > 1,2 mg/dl) no grupo macroalbuminúrico, já que nesta fase de comprometimento renal ocorre um aumento da secreção tubular de creatinina ⁽¹²⁾. Schwab e colaboradores ⁽¹⁰⁶⁾ compararam 94 medidas da ALB em amostras de urina casual com a EUA 24-h, divididas em NORMO (<30 mg/24 horas; n=36), MICRO (≥30 e <300 mg/24 horas; n=27) e MACRO (≥300 mg/24 horas; n=31). Para o diagnóstico de microalbuminúria, a ALB em amostra de urina casual apresentou uma sensibilidade de 89% e especificidade de 85%, considerando o valor do ponto de corte de 20 mg/L. Para diagnóstico de macroalbuminúria, os autores estabeleceram o valor de 150 mg/L, equivalente ao valor de 300 mg de EUA 24-h. Entretanto não foram citados os valores de sensibilidade e especificidade para diagnóstico de macroalbuminúria. Woolerton e colaboradores ⁽¹³⁴⁾ determinaram o valor do índice alb/cr em amostra de urina casual de 26,8 mg/mmol (=237,2 µg/mg) como equivalente ao valor de 250 mg de EUA 24-h, o que tradicionalmente não corresponde a macroalbuminúria ou nefropatia clínica. Nenhum dos estudos na literatura analisa a

sensibilidade e especificidade das medidas de albumina em AC para diagnóstico de macroalbuminúria.

Recentemente, o consenso realizado pela Associação Americana de Diabetes ⁽²¹⁾ determinou valores arbitrários do índice alb/cr para classificação de NORMO (<30 mg/g), MICRO (≥ 30 e <300 mg/g) e MACRO (≥ 300 mg/g). Entretanto, não são citadas as referências nas quais estes valores se baseiam nem a sensibilidade e especificidade dos mesmos para diagnóstico de microalbuminúria ou macroalbuminúria. Além disso, não são estabelecidos os valores para ALB. Se no presente estudo fosse utilizado como ponto de corte o valor do índice alb/cr de 30 mg/g, a sensibilidade e especificidade seriam respectivamente, 86,4% e 92,6%. Para o ponto de corte de 300 mg/g, a sensibilidade e especificidade seriam, respectivamente, 96% e 90,9%. Entre os trabalhos revisados na literatura para diagnóstico de macroalbuminúria, o valor de 300 mg/g, ou próximo a este, não é citado.

A análise das áreas das curvas "ROC" permitiu observar uma excelente acurácia das medidas de albumina em AC tanto para diagnóstico de microalbuminúria como de macroalbuminúria. Para o diagnóstico de microalbuminúria, as áreas das curvas "ROC" da ALB (0,9766) e do índice alb/cr (0,9689) demonstraram uma acurácia quase perfeita e sem diferença entre elas do ponto de vista estatístico. Também para o diagnóstico de macroalbuminúria, as áreas das curvas "ROC" da ALB (0,9868) e do índice alb/cr (0,9614) foram semelhantes. Sugere-se, portanto, que seja realizada apenas a ALB em AC para triagem de ND, tornando o teste mais rápido e de menor custo.

Existem apenas dois estudos que utilizaram curvas "ROC" para analisar diferentes formas de coleta de urina para medida de albumina urinária para diagnóstico de ND ^(19,132). Em nenhum deles foi avaliada a amostra de urina casual. Wiegman e colaboradores ⁽¹³²⁾ apresentaram o desempenho das medidas de EUA em amostra noturna e das medidas de albumina em amostra de urina induzida pela ingestão de água através das curvas "ROC". Avaliando visualmente, a curva para a ALB em amostra de urina induzida por água foi mais desviada para a direita do que a curva para amostra noturna, o que significa, provavelmente, um maior número de falsos-positivo na primeira. Este resultado está de acordo com a observação de que a ingestão de água pode aumentar a EUA de maneira artificial ⁽¹²¹⁾. Os autores não calcularam as áreas sob as curvas e nem compararam as curvas do ponto de vista estatístico. Connell e colaboradores ⁽¹⁹⁾ observaram um melhor desempenho do índice alb/cr comparado com a ALB em urinas noturnas de pacientes com DM, também através apenas da análise visual das respectivas curvas "ROC". Além disso, foram também comparadas o desempenho do índice alb/cr em homens e mulheres para diagnóstico de microalbuminúria. O índice alb/cr seria superior nas mulheres onde a curva "ROC" esteve mais desviada para cima e para esquerda.

Avaliando-se as medidas de albumina para diagnóstico de microalbuminúria e macroalbuminúria e separando-as de acordo com o sexo, encontrou-se valores diferentes de ponto de corte da ALB e do índice alb/cr nas mulheres e nos homens. Também, Connell e colaboradores ⁽¹⁹⁾, recentemente, determinaram valores de ponto de corte diferentes de acordo com o sexo em relação ao índice alb/cr, o que

provavelmente ocorra devido a uma maior excreção urinária de creatinina nos homens pela presença de maior massa muscular ^(19,81,114). Além disso, em indivíduos normais parece ocorrer uma diferença na EUA entre homens e mulheres ^(52,54), o que explicaria a diferença na ALB encontrada no presente trabalho. Entretanto, é sugerido que essa diferença ocorra apenas em idade avançada ⁽⁵⁴⁾ e em crianças ⁽²⁶⁾.

Na análise das áreas das curvas "ROC" não se encontrou diferença na acurácia das medidas de albumina para diagnóstico de microalbuminúria e macroalbuminúria entre os sexos tanto em relação a ALB quanto ao índice alb/cr. A ALB e o índice alb/cr em AC são igualmente adequados para diagnóstico de ND em ambos sexos. Apesar de terem sido encontrados pontos de corte diferentes para homens e mulheres no presente trabalho, considerando-se o número reduzido de pacientes avaliados ao ser dividido o grupo por sexo, optou-se por utilizar um valor comum para ambos os sexos. A adoção de um valor de ponto de corte único não diminui a sensibilidade do teste em amostra casual, seja da ALB ou do índice alb/cr. Esta orientação está de acordo com a Associação Americana de Diabete ⁽²¹⁾ que não diferencia os valores de EUA de acordo com o sexo.

TABELA XVI. RESUMO DOS PRINCIPAIS TRABALHOS QUE AVALIARAM AS MEDIDAS DE ALBUMINA EM AMOSTRA DE URINA CASUAL: ÍNDICE ALBUMINA/CREATININA ($\mu\text{G}/\text{MIN}$) E CONCENTRAÇÃO DE ALBUMINA (MG/L).

| Referência | Técnica | Padrão-ouro | Pontos de corte da amostra casual | S | E |
|-------------------------|------------------|---|-----------------------------------|-------------------------------|------|
| Watts e col (45) | RIE | EUA noturna: 15 $\mu\text{g}/\text{min}$ | 15mg/L | 96 | 80 |
| | | | 25,6 $\mu\text{g}/\text{mg}$ | 100 | 88 |
| | | | 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ | 100 | 85 |
| | | | 70,8 $\mu\text{g}/\text{mg}$ | 100 | 96 |
| Coutarel e col (38) | Nefelometri a | EUA noturna: 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ | 26,5 $\mu\text{g}/\text{mg}$ | 100 | 92 |
| Nathan e col (3) | RIE | EUA 24-h 12 mg | 13 $\mu\text{g}/\text{mg}$ | 95 | 97 |
| | | | 22 mg | 94 | 96 |
| | | | 44 mg | 100 | 100 |
| Gatling e col (10) | ELISA | EUA noturna: 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ | 25 mg/L | 56 | 81 |
| | | | 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ | 26,5 $\mu\text{g}/\text{mg}$ | 80 |
| Sochett e col (25) | RIE | EUA 24-h: 20 mg | 15 mg/L | 50 | 67 |
| | | | 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$ | 75 | 77,4 |
| Cowell e col (26) | RIE | EUA 24-h: 20 mg | 20 mg/L manhã | 17 | 50 |
| | | | tarde | 50 | 33 |
| | | | noite | 67 | 50 |
| Schwab e col (34) | RIE | EUA 24-h: 30 mg | 20 mg/L | 89 | 85 |
| | | | 300 mg | 150 mg/L | - |
| Woolerton e col (34) | RIE | EUA 24-h: 20 mg | 22,1 $\mu\text{g}/\text{mg}$ | - | - |
| | | | 250 mg | 237,2 $\mu\text{g}/\text{mg}$ | - |

II. Análise da EUA e da proteinúria de 24 horas em pacientes com DM.

O presente estudo observou uma forte correlação entre a EUA e a proteinúria de 24 horas, confirmando observações de outros autores ^(124,127). Dividindo-se as amostras de urina em NORMO, MICRO e MACRO, esta correlação se manteve forte ($rS=0,61$, $rS=0,80$ e $rS=0,95$, respectivamente) nas três faixas de EUA. De fato parece ocorrer uma concordância adequada entre a dosagem de EUA 24-h e a proteinúria de 24 horas, principalmente na faixa da nefropatia clínica. Se considerarmos o diagnóstico de nefropatia clínica como proteinúria acima de 500 mg em 24 horas, 6 (7,7%) dos 78 pacientes microalbuminúricos seriam considerados como nefropatas clínicos. Além disso, todos os pacientes macroalbuminúricos (EUA $>200 \mu\text{g}/\text{min}$) têm proteinúria de 24 horas acima de 500 mg. Por outro lado, se considerarmos como normal uma proteinúria de 24 horas de até 200 mg ⁽¹²⁴⁾ no grupo microalbuminúrico, 34 (43,6%) dos 78 pacientes seriam considerados como normoproteinúricos. Esta observação reforça o fato bem conhecido de que a proteinúria de 24 horas não deve ser utilizada para diagnóstico de comprometimento renal precoce pelo DM.

Considerando o diagnóstico de nefropatia clínica, a proteinúria de 24 horas é um excelente método diagnóstico uma vez que apresenta excelente sensibilidade e especificidade. Nesse sentido, apesar das recomendações de se utilizar somente medida de EUA para diagnóstico de nefropatia diabética clínica, a dosagem da proteinúria de 24 horas não deve ser abandonada, principalmente se considerado os recursos nem sempre disponíveis para medida de EUA.

Ao analisar a porcentagem de albumina na dosagem de proteína total urinária

em 24 horas, este estudo observou uma diferença significativa entre o grupo NORMO (16,8%) e os grupos MICRO (44,2%) e MACRO (47,1%). Existe apenas uma única referência ⁽¹²⁶⁾ sobre a proporção de albumina em relação às proteínas totais em urina de 24 horas. O grupo de Viberti e colaboradores ⁽¹²⁶⁾ relataram uma proporção de albumina/proteína total de até 11% no grupo NORMO e 22% no grupo MICRO. No grupo MACRO o valor encontrado foi semelhante ao do presente estudo (50%). Esta progressão da EUA nos diferentes graus de comprometimento renal, tanto em valores absolutos como em valores relativos às outras proteínas urinárias, seria devida principalmente às alterações de seletividade por carga elétrica e peso molecular na membrana glomerular, assim como ao aumento da pressão hidráulica transglomerular ⁽¹²⁷⁾. Na presença de microalbuminúria ocorre predominantemente um defeito na seletividade por carga elétrica ⁽¹²⁷⁾, elevando a albumina em maiores proporções que outras proteínas como IgG. Já na macroalbuminúria a diminuição da seletividade por peso molecular ^(36b) é o principal mecanismo da filtração aumentada das proteínas (albumina e IgG), sendo que a IgG aparece em maiores proporções na urina do que na microalbuminúria ⁽¹²⁷⁾. No presente estudo, observou-se que a proporção da albumina no grupo MICRO foi muito próxima a do grupo MACRO. A interferência do tempo de armazenamento (média de 3 meses) sobre a degradação de outras proteínas poderia explicar esta diferença. Recentemente, observou-se uma redução dos níveis de alfa-1-antitripsina e IgG em amostras de urina, a partir de 7 dias e após 6 meses de congelação, respectivamente ⁽¹¹²⁾. Neste mesmo estudo a medida de albumina não sofreu modificação significativa em até 6 meses sob congelação a -20°C. Portanto, o

congelamento poderia aumentar a proporção de albumina na urina. De fato, outro estudo recente ⁽¹⁸⁾ confirmou a manutenção da concentração da albumina urinária em até 6 meses sob congelação. Entretanto, outros autores ^(28,118) observaram redução concomitante da albumina e de outras proteínas como a β 2microglobulina e a N-acetilglucosaminidase (NAG) já a partir de 3 semanas de congelação a -20°C . O delineamento deste estudo não permite maiores considerações sobre que fatores possam ter influenciado na diferença observada com o trabalho de Viberti e colaboradores ⁽¹²⁶⁾. Entretanto, ao ser analisado o trabalho destes autores deve ser levado em conta que os valores considerados como microalbuminúria na ocasião (EUA de até 150 mg em 24 horas) eram diferentes dos presentemente adotados, o que pode ter tornado diferente os grupos de pacientes analisados e interferir na proporção da albumina/proteínas totais em cada faixa de EUA. Ainda, é possível que outras proteínas na urina, não analisadas no presente trabalho, possam ter influenciado os resultados.

CONCLUSÕES

1. A determinação da EUA por ITM é exata, precisa e pode ser utilizada rotineiramente para avaliação de pacientes com DM em diferentes estágios de nefropatia diabética.
2. As medidas de albumina em amostra de urina casual correlacionam-se fortemente com a EUA 24-h e apresentam sensibilidade e especificidade adequadas para diagnóstico de nefropatia incipiente (microalbuminúria) e nefropatia clínica (macroalbuminúria).
3. Os valores de ponto de corte das medidas de albumina em amostra de urina casual para o diagnóstico de microalbuminúria são 16,9 mg/L e 15 µg/mg e para o diagnóstico de macroalbuminúria são 174 mg/L e 116,6 µg/mg.
4. A medida de EUA se correlaciona fortemente com a proteinúria de 24 horas e sua proporção em relação às proteínas totais aumenta significativamente a partir do diagnóstico de microalbuminúria. A medida da proteinúria 24 horas pode ser utilizada para diagnóstico de nefropatia clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. ALMDAL T, NÖRGAARD K, FELDT-RASMUSSEN B, DECKERT T. The predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up study. *Diabetes Care* 17(2):120-25, 1994.
2. ANDERSEN AR, CHRISTIANSEN JS, ANDERSEN JK, KREINER S & DECKERT T. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. An epidemiological study. *Diabetologia* 25:496-501, 1983.
3. ATTMAN PO, BUCHT H, LARSON O & UDDEBOM. Protein reduced diet in diabetic renal failure. *Clin Nephrol* 19: 217-20, 1987.
4. AZEVEDO MJ. Hiperfiltração glomerular em pacientes diabéticos insulino-dependentes: aspectos evolutivos, patogénicos e cardiovasculares. Tese de doutoramento apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica, UFRGS. Orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Gross. Março de 1992.
5. BASHYAM MM, O'SULLIVAN NJ, BAKER HH, DUGGAN PF, MITCHELL TH. Microalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care* 16 (4):634-5, 1993.
6. BEATTY OL, RITCHIE CM, HADDEN DJ, KENNEDY L, BELL PM,

ATKINSON AB. Is a Random urinary albumin concentration a useful screening test in insulin-treated diabetic patients? *Ir J Med Sci* 163 (9):406-9,1994.

7. BENNETT PH, HAFFNER S, KASISKE BL, KEANE WF, MOGENSEN CE, PARVING HH et al. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the Scientific Advisory Board of The National Kidney Foundation from Ad Hoc Committee of The Council on Diabetes mellitus of The National Kidney Foundation. *Amer J Kid Dis* 25 (1):107-12, 1995.
8. BOGNETTI E, MESCHI F, PATTARINI A, ZOJA A, CHIUMELLO G. Post-exercise albuminuria does not predict microalbuminuria in type I diabetic patientes. *Diabetic Med* 11:850-5, 1994.
9. BORTHEIRY AL, MALERBI DA, FRANCO LJ. The "ROC" curve in the evaluation of fasting cappilary blood glucose as a screening test for diabetes and IGT. *Diabets Care* 17 (11):1269-72, 1994.
10. BRODOWS RG, NICHOLS D, SHAKER G, KUBASIK NP. Evaluation of a new radioimmunoassay for urinary albumin. *Diabetes Care* 9 (2):189-93, 1986.
11. BURSTEIN M, SCHOLNICK HR, MORFIN R. Rapid method for the isolation of lipoprotein from human serum by precipitation with polianion. *J Lipid Res* 11:583-95, 1970.

12. CARRIE BJ, GOLBETZ HV, MICHAELS AS, MYERS BD. Creatinine: an inadequate filtration marker in glomerular diseases. *The Amer J Med* 69:177-82, 1980.
13. CENTOR RM. A Visicalc program for estimating the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Med Decision Making* 5(2):139-48, 1985.
14. CHACHATI A, FRENCKELL R, FOLDART-WILLEMS J, GORDON JP, LEREBURE PJ. Variability of albumin excretion in insulin-dependent diabetics. *Diabetic Med* 4:441-45, 1987.
15. CHAVERS BM, BILOUS RW, ELLIS EN, STEFFES MW, MAUER M. Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type I diabetes without overt proteinuria. *N Engl J Med* 320:966-70, 1989.
16. COHEN D, DODDS R & VIBERTI GC. Effect of protein restriction in insulin dependent diabetics at risk of nephropathy. *Br Med J* 294:795-8, 1987.
17. COHEN DL, CLOSE CF, VIBERTI GC. The variability of overnight urinary albumin excretion in insulin-dependent diabetic and normal subjects. *Diabetic Med* 4:437-40, 1987.
18. COLLINS ACG, SETHI M, Mac DONALD FA, BROWN D, VIBERTI GC. Storage temperature and differing methods of sample preparation in the measurement of urinary albumin. *Diabetologia* 36:993-7, 1993.

19. CONNELL SJ, HOLLIS S, TIESZEN KL, McMURRAY JR, DORNAN TL.
Gender and the clinical usefulness of the albumin:creatinine ratio. *Diabetic Med* 11:32-6, 1994.
20. Consensus guidelines for the management of insulin-dependent (Type I) diabetes.
European IDDM Police Group, 1993.
21. Consensus Development Conference on the Diagnosis and Management of
Nephropathy in Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 17 (11):1357-
61,1994.
22. COUTAREL P, GRIMALDI A, BOSQUET, BUREAU G, THERVET F. Which
method of urine collection and expression of results for albuminuria when
screening for incipient diabetic nephropathy? *Diabetes Care* 11(4):371-2, 1988.
23. COWELL CT, ROGERS S & SILINK M. First morning urinary albumin
concentration is a good predictor of 24 horas urinary albumin excretion in
children with Type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 29:97-9, 1986.
24. DAMSGAARD EM & MOGENSEN CE. Microalbuminuria in elderly
hyperglycaemic patients and controls. *Diabetic Medicine* 3: 430-5, 1986.
25. DATI F, BAUDNER S, METZMANN E, TOTTH T, TUENGLER P, JAKOB A.
Early detection of microalbuminuria by four different immunochemical
methods. *Contr Nephrol* 68:166-71, 1988.
26. DAVIES AG, POSTLETHWAITE RJ, PRICE DA, BURN JL, HOULTON CA,

- FIELDING BA. Urinary albumin excretion in school children. Arch Dis Child 59:625-30, 1984.
27. DECKERT T, ANDERSEN AR, CHRISTIANSEN JS & ANDERSEN JK. Course of diabetic nephropathy. Factor related to development. Acta Endocrinol(suppl) 242:14-5, 1981.
28. D'ERIL GUM, VALENTI G, PASTORE R, PANKOPF S. More on stability of albumin, NAG and creatinine in urine samples. Clin Chem 40(2):339-40, 1994.
- 28b. EGGERS PW. Effect of transplantation on the Medicare end-stage renal disease program. N Engl J Med 318: 223-229, 1988.
29. ESHOJ O, FELDT-RASMUSSEN B, LARSEN ML & MOGENSEN EF. Comparison of overnight, morning and 24 hours urine collections in the assessment of diabetic microalbuminuria. Diabetic Med 4:531-3, 1987.
30. FABRE J, BALANT LP, DAYER PG, FOX HM & VERNET AT. The kidney in maturity onset diabetes mellitus: a clinical study of 510 patients. Kidney Int 21:730-8, 1982.
31. FELDT-RASMUSSEN BO, DINESEN BO, DECKERT M. Enzyme immunoassay: an improved determination of urinary albumin in diabetics with incipient nephropathy. Scand J Clin Lab Invest 45:539-44, 1985.
32. FELDT-RASMUSSEN BO, MATHIESEN ER. Variability of urinary albumin excretion in incipient diabetic nephropathy. Diabetic Nephropathy 3:101-3,

1984.

33. FERREIRA SRG, FREIRE MBS, SILVA MS. Detecção de microalbuminúria por pastilhas reagentes. Validade do método e aplicações no diabetes mellitus. Arq Bras Endocrinol Metabol 35(3):41-4, 1991.
34. FIELDING BA, PRICE DA, HOULTON CA. Enzyme immunoassay for urinary albumin. Clin Chem 29 (2):355-7, 1983.
35. FRASER CG. Desirable performance standards for clinical chemistry tests em "Advances in clinical chemistry". Editado por Latner AL e Schwartz MK. Academic Press Inc, volume 23, pg. 299-339, 1983.
36. FRIEDMAN R & GROSS JL. Evolution of glomerular filtration rate in proteinuric NIDDM patients. Diabetes Care 14: 355-9, 1991. °
- 36b. GALL M-A, ROSSING A, KOFOED-ENEVOLDSEN FS, NIELSEN FS, PARVING H-H. Glomerular size- and charge selectivity in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. Diabetologia 37: 195-201, 1994.
37. GATLING, KNIGHT, HILL RD. Screening for early diabetic nephropathy: which sample to detect microalbuminuria? Diabetic Med 2:451-55, 1985.
38. GATLING W, KNIGHT C, MULLEE MA e HILL RD. Microalbuminuria in Diabetes: a population study of the prevalence and an assessment of three screening tests. Diabetic Med 5:343-7, 1988.

39. GILBERT RE, AKDENIZ A, JERUMS G. Semi-quantitative determinations of microalbuminuria by urinary dipstick. *Aust N Z J Med* 22:334-7, 1992.
40. GROSS JL, EIZIRIK DL, KRUTER RHE. Duração do diabetes melito e complicações microangiopáticas. *Rev da Ass Med Bras* 1982; 28:140-2.
41. GROSS JL, STEIN ACR, BECK MO, FUCHS SC, SILVEIRO SP, AZEVEDO MJ, FRIEDMAN R. Risk factors for development of proteinuria by type II (non-insulin dependent) diabetic patients. *Brazilian J Med Biol Res* 26:1269-78, 1993.
42. GRUDEN G, CAVALLO-PERIN P, BAZZAN M, STELLA S, VUOLO A, PAGANO G. PAI-1 and factor VII activity are higher in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes* 43:426-9, 1994.
43. HAFFNER SM, MITCHELL BD, PUGH JA, STERN MP, KOZLOWSKI MK, HAZUDA HP, PATTERSON JK & KLEIN R. *Diabetes Care* 12: 530-6, 1989.
44. HANLEY JA, McNEIL BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 148:839-43, 1983.
45. HANLEY JA, McNEIL BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143:29-36, 1982.
46. HANSEN KW, PEDERSEN MM, CHRISTEIANSEN JS, MOGENSEN CE. Diurnal blood pressure variations in normoalbuminuric type I diabetic patients. *J*

Int Med 234:175-80, 1993.

47. HARMOINEN A, VUORINEN P & JOKELA H. Turbidimetric measurement of microalbuminuria. Clin Chim Acta 166:85-9, 1987.
48. HAWTHORNE VM. Preventing the kidney disease of diabetes mellitus: public health perspectives. Consensus statement. Am J kidney Dis 1:2-6,1989.
49. HERMANS MP, SELVAIS P, STRIHOU MY, KETELSLEGERS JM. Detection of low-range diabetic microalbuminuria: Micral-Test revisited. Diabetic Med 11:715-6, 1994.
50. HOSTETTER TH. Diabetic nephropathy. Metabolic versus hemodynamic consideration. Diabetes Care 15:1205-15, 1992.
51. HUTCHINSON AS, O' REILLY DSJ, MacCUIISH AC. Albumin excretion rate, albumin concentration, and albumin/creatinine ratio compared for screening diabetics for slight albuminuria. Clin Chem 34(10):2019-21, 1988.
52. JAMES MA, FOTHERBY MD, POTTER JF. Screening tests for microalbuminuria in non-diabetic elderly subjects and their relation to blood pressure. Clin Sci 88:185-90, 1995.
53. JARRET RJ, VIBERTI GC, ARGYROPOULOS A, HILL RD, MAHMUD U & MURRELLS TJ. Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin dependent diabetes. Diabetic Medicine 1: 17-19,1984.
54. JENSEN JS, FELDT-RASMUSSEN B, BORCH-JOHNSEN K, JENSEN G.

Biblioteca
FAMED/HCPA

Urinary albumin excretion in a population based sample of 1011 middle aged non-diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 53:867-72, 1993.

55. JERUMS G, COOPER ME, SEEMAN E et al. Spectrum of proteinuria in type I and type II diabetes. *Diabetes Care* 10:419-27, 1987.
56. JIN Z, LNOUE K, NAKASHIMA N, HIRAMATSU S, OHASHI M, UMEDA F, NAWATA H. Utility of albusure test in screening for early stage of diabetic nephropathy. *Chin Med J* 107(9):699-702, 1994.
57. JOHANSSON RN, METCALF PA, BAKER JR. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycoprotein. An index od diabetic control. *Clin Chim Acta* 127:87-95, 1982.
58. JONES SL. Plasma lipid and coagulation factor concentration in insulin dependent diabetics with microalbuminuria. *BMJ* 29:487-90, 1988.
59. KAMENETZKY SA, BENNET PH, DIPPE SE, MILLER M & LE COMPTE PM. A clinical and histologic study of diabetic nephropathy in the Pima indians. *Diabetes* 23:61-8, 1974.
60. KEARNEY EM, MOUNT JN, WATTS GF, SLAVIN BM, KIND PRN . Simple immunoturbidimetric method for determining urinary albumin at low concentrations using Cobas-Bio centrifugal analyser. *J Clin Pathol* 40:465-8, 1987.
61. KEEN H, CHLOUVERAKIS C. An immunoassay method for urinary albumin at

low concentrations. *Lancet* II: 913-16, 1963.

62. KEEN H, CHLOUVERAKIS C, FULLER JH, JARRETT RJ. The concomitants of raised blood sugar: studies in newly detected hyperglycaemics. II. Urinary albumin excretion, blood pressure and their relation to blood sugar levels. *Guy's Hosp Rep* 118:247-52, 1969.
- 62b. KNOULES HC. Magnitude of renal failure problem in diabetes. *Kidney Int* 6: 2-7, 1974.
63. KRAMER BK, JESSE U, RESS KM, SCHMULLING RM, RISLER T. Enzyme-linked immunoassay for urinary albumin at low concentrations. *Clin Chem* 33 (4):609-11, 1987.
64. KROC COLLABORATIVE STUDY GROUP. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. *N Engl J Med* 311:365-72, 1984.
65. KROLEWSKI AS, LAFFEL LMB, KROLEWSKI M, QUINN, WARRAM JH. Glycosilated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 332:1251-5, 1995.
66. KRUTER RHE, EIZIRIK DL, GROSS JL. Relationship of the Valsalva ratio to autonomic neuropathy and other complications of diabetes mellitus. *Brazilian J Med Biol Res* 15:35-41, 1982.
67. LINTON AS, ROWE DJF. "Urin Pak" immunoturbidimetric method evaluated for

- measuring albumin in urine. Clin Chem 34:1927, 1988.
68. LLOYD DR, HINDLE EJ, MARPLES J & GATT JA. Urinary albumin measurement by immunoturbidimetry. Ann Clin Biochem 24:209-10, 1987.
69. MARRE M, CLAUSEL JP, CIRET P, LUIS N, SUAREZ L, PASSA P. Laser immunonephelometry for routine quantification of urinary albumin excretion. Clin Chem 33 (2):209-13, 1987.
70. MATHIESEN ER, HOMMEL E, GIESSE J, PARVING HH. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. BMJ 303:81-87, 1991.
71. MATHIENSEN ER, OXENBOLL B, JOHANSEN K, SVENDSEN PAa & DECKERT T. Incipient nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 26:406-10, 1984.
72. MATTOCK MB, KEEN H, VIBERTI GC, EL-GOHARI MR, MURRELS TJ, SCOTTGS, WING JR & JACKSON PG. Coronary heart disease and urinary albumin excretion rate in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients. Diabetologia 31:82-87, 1987.
73. MATTOCK MB, MORRISH NJ, VIBERTI GC, KEEN H, FITZGERALD AP & JACKSON G. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. Diabetes 41: 736-41, 1992.
74. Mc GOWAN MW, ARTISS JD, STRANDBERG DR & ZAK B. A peroxidase-

- coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. Clin Chem 29:538-42, 1983.
75. Medical management of non-insulin-dependent (Type II) diabetes mellitus. Third Edition. American Diabetes Association. Clinical Educational Series, 1994.
76. Medical management of insulin-dependent (Type I) diabetes mellitus. Second Edition. American Diabetes Association. Clinical Educational Series, 1994.
77. MESSENT JWC, ELLIOTT TG, HILL RD, JARRET J, KEEN H & VIBERTI GC. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty-three year follow-up study. Kidney Int 41: 836-9, 1992.
78. METCALF PA, BAKER JR, SCRAGG RKR, DRYSON E, SCOTT AJ, WILD CJ. Albuminuria in people at least 40 years old: effect of alcohol consumption, regular exercise and cigarette smoking. Clin Chem 39 (9):1793-7, 1993.
79. MIKI E, KUZUYA T, IDE T & NAKAO K. Frequency, degree and progression with time of proteinuria in diabetic patients. Lancet I: 922-4, 1972.
80. MILLER KL, HIRSCH IB. Physicians' practices in screening for the development of diabetic nephropathy and the use of glycosylated hemoglobin levels. Diabetes Care 17(12):1495-7, 1994.
81. MOGENSEN CE, VESTBO E, POULSEN PL, CHRISTIANSEN C, DAMSGAARD EM, EISKJAER H, FROLAND A, HANSEN KW, NIELSEN S, PEDERSEN MM. Microalbuminuria and potential confounders. A review

- and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 18(4):572-81, 1995.
82. MOGENSEN CE & CHRISTENSEN CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Eng J Med* 311:89-93, 1984.
83. MOGENSEN CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 31:673, 1987.
84. MOGENSEN CE. Renal function changes in diabetes. *Diabetes* 25:872-9, 1976.
85. MOGENSEN CE. Urinary albumin excretion in early and long-term juvenile diabetes. *Scand Clin Lab Invest* 28:183-93, 1971.
86. MONTAGNA G, BUZIO C, CALDERINIK, QUARETTI P, MIGONE L. Relationship of proteinuria and albuminuria to posture and to urine collection period. *Nephron* 35:143-4, 1983.
87. MOORE WV, DONALDSON DL, CHONKO AM, IDEUS P, WIEGMANN TB. Ambulatory blood pressure in type I diabetes mellitus. Comparison to presence of incipient nephropathy in adolescents and young adults. *Diabetes* 41:1035-41, 1992.
88. MURRAY RL. *Creatinina em Quimica Clínica. Métodos*. Editado por Pesce AJ e Kaplan LA. CV Mosby Company. Primeira Edição. Traduzido pela Editorial Médica Panamericana SA. Capítulo 2, pg. 29-36.
89. NATHAN DM, ROSENBAUM C, PROTASOWICKI VD. Single-void urine

samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria. *Diabetes Care* 10:414-8, 1987.

90. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Hypertension in Diabetes. *Hypertension* 23(2):145-58, 1994.
91. NELSON RG, PETTITT DJ, CARRAHER MJ, BAIRD HR & KNOWLER WC. Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes* 37: 1499-504, 1988.
92. NELSON RG, KNOWLER WC, PETTITT DJ, SAAD MJ, CHARLES MA, BENNETT PH. Assessment of risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. *Arch Inter Med* 151:1761-5, 1991.
93. NEUMAN RG, BONOMINI LV, BRAUSTEIN SN. Evaluation of new rapid office test for microalbuminuria and its comparison to fully quantitative radioimmunoassay. *Diabetes Care* 13 (10):1069-73, 1990.
94. NISBET JA, HUTCHINSON E & MAZURKIEWICZ J. Europium labelled time-resolving fluoroimmunoassay for urine albumin. *Ann Clin Biochem* 30:223-4, 1993.
95. PARTHASARATHY N & SPIRO RG. Effect of diabetes on the glycosaminoglycan component of the human glomerular basement membrane. *Diabetes* 31:738, 1982.
96. PARVING H-H, OXENBOLL B, SVENDSEN P Aa, SANDAHL

- CHRISTIANSEN J, ANDERSEN AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 100:550-555, 1982.
97. PATRICK AW, LESLIE PJ, CLARKE BF & BRIER BM. The natural history and associations of microalbuminuria in type 2 diabetes during the first year after diagnosis. *Diabetic Medicine* 7:902-8, 1990.
98. PHILLIPOU G. Micral-Test. A new semiquantitative test for urinary albumin. *Diabetes Care* 16 (4):659-60, 1993.
99. POULSEN PL, HANSEN B, AMBY T, TERKELSEN T, MOGENSEN CE. Evaluation of a dipstick test for microalbuminuria in three different clinical settings, including the correlation with urinary albumin excretion rate. *Diabetes Metab* 18:395-400, 1992.
100. PROTEIN METABOLISM, Chapter 3 in *Clinical Biochemistry*. Edited by Cantarow and Trumper. Seventh edition. Albert L. Latner. WB Saunders Company, pg 147-234, 1975.
101. REVERTER JL, SENTμ M, RUBIÉS-PRAT J, LUCAS A, SALINA I, PIZARRO E et al. Relationship between lipoprotein profile and urinary albumin excretion in Type II diabetic patients with stable metabolic control. *Diabetes Care* 17:189-94, 1994.
102. ROMAEO EJ. CAPD on end-stage diabetic renal disease. I Simpósio Brasileiro de

Nefropatia Diabética. Campinas-SP, Nov, 1991.

103. ROWE DJF, DAWNAY A & WATTS GF. Microalbuminuria in diabetes mellitus: review and recommendations for the measurement of albumin in urine. *Ann Clin Biochem* 27:297-312, 1990.
104. SAMPSON MJ. Abnormal diastolic function in patients with type I diabetes and early nephropathy. *Br Heart J* 64:266-271, 1990.
105. SCHRIEVER H, GAMBINO SR. Protein turbidity produced by trichloroacetic acid and sulfosalicylic acid at varying temperatures and varying ratios of albumin and globulin. *Am J Clin Pathol* 44:667-72, 1965
106. SCHWAB J, DUNN L, FEINGLOS N . Screening for microalbuminuria. A comparison of single sample methods of collection and techniques of albumin analysis. *Diabetes Care* 15(11):1581-4, 1992.
107. SILVER A, DAWNAY A, LANDON J & CATTELL WR. Immunoassays for low concentrations of albumin in urine. *Clin Chem* 32 (7):1303-6, 1986.
108. SOCHETT E, DANEMAN D. Screening tests to detect microalbuminuria in children with diabetes. *The J Pediatrics* 112(5):744-8, 1988.
109. STEHOUWER CDA, NAUTA JJP, ZELDENRUST GC, HACKENG WHL, DONKER AJM, DEN OTTOLANDER GJH. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 340:319-23, 1992.

110. STEHOUWER CDA, DONKER AJM. Clinical usefulness of measurement of urinary albumin excretion in diabetes mellitus. *Neth J Med* 42:175-86, 1993.
111. STINSON JC FELY J. The clinical relevance of microalbuminuria. *Ir Med J* 87:65-6, 1994.
112. TENCER J, THYSELL H, ANDERSON K, GRUBB A. Stability of albumin, protein HC, immunoglobulin G, K- and labda chain immunoreactivity, orosomucoid and alfa1- antitripsina in urine stored at various conditions. *Scand J Clin Lab Invest* 54:199-206, 1994.
113. TEPPON AM. Immunoturbidimetry of albumin and immunoglobulin G in urine. *Clin Chem* 28(6):1359-61, 1982.
114. TETSUTANI T, YAMAGUCHI T, KADONO K, IIDA R, YASUNAGA K. Early detection of diabetic nephropathy and criteria for the initiation of therapy. *Nephron* 64:69-74, 1993.
115. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-86, 1993.
116. THE DIABETIC CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL (DCCT) RESEARCH GROUP. Effect of intensive therapy on the development and

- progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complications trial. *Kidney Int* 47:1703-20, 1995.
117. TIU SC, LEE SS, CHENG MW. Comparison of six commercial techniques in the measurement of microalbuminuria in diabetic patients. *Diabetes Care* 16 (4):616-20, 1993.
118. TOWNSEND JC, SADLER WA, SHANKS GM. The effect of storage pH on the precipitation of proteins in deep frozen urine samples. *Ann Clin Biochem* 24:111-2, 1987.
119. TRINDER P. Determination of blood glucose using an oxidate-peroxidase system with a noncarcinogenic chromogen. *J Clin Pathol* 22:158-61, 1969.
120. UUSITUPA M, SIITONEN O, PENTILLA I, ARO A & PYORALA K. Proteinuria in newly diagnosed type II diabetics patients. *Diabetes Care* 10:191-4, 1989.
121. VIBERTI GC, MOGENSEN CE, KEEN H. Urinary excretion of albumin in normal man: the effects of water loading. *Scand J Clin Lab Invest* 42:147-151, 1982.
122. VIBERTI GC, BILOUS RW, MACKYNTOSH D & KEEN H. Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy: a prospective study. *Am J Med* 76:256-263, 1983.
123. VIBERTI GC, HILL RD, JARRET RJ. Microalbuminuria as a predictor of

clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* i:1430-2,1982.

124. VIBERTI GC, KEEN H. The patterns of proteinuria in diabetes mellitus. Relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. *Diabetes* 33:686-92, 1984.
125. VIBERTI GC, MACKINTOSH D, BILOUS RW, PICKUP JC & KEEN H. Proteinuria in diabetes mellitus: role of spontaneous and experimental variation of glycaemia. *Kidney Int* 21:714-20,1982.
126. VIBERTI GC. Etiology and prognostic significance of albuminuria in diabetics. *Diabetes Care* 11:840-5, 1988.
127. VIBERTI GC, MACKINTOSH D, KEEN H. Determinants of the penetration of proteins through the glomerular barrier in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 32 (suppl 2):92-95, 1983.
128. VIBERTI GC, WISEMAN M, REDMOND S. Microalbuminuria: its history and potential for prevention of clinical nephropathy in Diabetes Mellitus. *Diabetic Nephropathy* 3:79-82,1984.
129. WATTS GF, SCHAW KM, POLAK A. The use of random urine samples to screen for microalbuminuria in the diabetic clinic. *Practical Diabetes* 3(2):86-8, 1986.
130. WATTS GF, BENNETT JE, ROWE DJ, MORRIS RW, GATLING W, SHAW

- KM ET AL. Assessment of immunochemical methods for determining low concentrations of albumin in urine. *Clin Chem* 32 (8):1544-8, 1986.
131. WEST KM, ERDEICH LJ & STOBER JA. A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes. *Diabetes* 29: 501-8, 1980.
132. WIEGMANN TB, CHONKO AM, BARNARD MJ, Mac DOUGALL ML, FOLSCROFT J, STEPHENSON J et al. Comparison of albumin excretion rate obtained with different times of collection. *Diabetes Care* 13(8):864-71,1990.
133. WISEMAN M. Glycaemia, arterial pressure and microalbuminuria in type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 26:401-5, 1984.
134. WOOLERTON J, JURY DPHIL DR, DUNN PJ, SPEED JF. Urine albumin creatinine ratio and clinical correlates in a diabetic population. *N Z Med J* 100:130-4, 1987.
135. ZATZ R, MEYER TW, RENNKE HG, BRENNER BM. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci* 82:5963-7, 1985.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

Curva de calibração baseada na leitura da absorbância de 5 soluções padrões do “kit” comercial Urim-pak (Microalb, Ames)

APÊNDICE 2

Valores da concentração de albumina (ALB; mg/L) nas amostras de urina diurna casual utilizadas para determinar o ponto de corte para diagnóstico de microalbuminúria, com os respectivos valores de sensibilidade e especificidade.

Índice alb/cr Sensibilidade (%) Especificidade (%)

| | | |
|--------|-----|-------|
| • 0.18 | 100 | 0 |
| 0.25 | 100 | 1.85 |
| 0.98 | 100 | 3.7 |
| 1.46 | 100 | 5.6 |
| 1.5 | 100 | 7.4 |
| 1.6 | 100 | 9.3 |
| 1.89 | 100 | 11.1 |
| 2.1 | 100 | 12.9 |
| 2.42 | 100 | 14.8 |
| 2.9 | 100 | 16.7 |
| 2.96 | 100 | 18.5 |
| 3.03 | 100 | 20.4 |
| 3.15 | 100 | 22.2 |
| 3.7 | 100 | 24.07 |
| 4.09 | 100 | 25.9 |
| 4.23 | 100 | 27.8 |
| 4.3 | 100 | 29.6 |
| 4.35 | 100 | 31.5 |
| 4.5 | 100 | 33.3 |
| 4.74 | 100 | 35.2 |
| 4.98 | 100 | 37.04 |
| 5.6 | 100 | 38.9 |
| 6.7 | 100 | 40.7 |
| 6.86 | 100 | 42.6 |
| 7.7 | 100 | 44.4 |
| 8.25 | 100 | 46.3 |
| 8.6 | 100 | 48.1 |
| 8.6 | 100 | 50 |

Índice alb/cr Sensibilidade (%) Especificidade (%)

| | | |
|--------|------|-------|
| 9.02 | 100 | 51.9 |
| 9.2 | 100 | 53.7 |
| 9.5 | 100 | 55.6 |
| 10.3 | 100 | 57.4 |
| 10.46 | 100 | 59.3 |
| 11.1 | 100 | 61.1 |
| •11.5 | 100 | 62.9 |
| •11.75 | 100 | 64.8 |
| •12.55 | 100 | 66.7 |
| 12.8 | 100 | 68.5 |
| 13.1 | 100 | 70.4 |
| 13.3 | 100 | 72.2 |
| •13.7 | 100 | 74.1 |
| •14.6 | 100 | 75.9 |
| •14.8 | 100 | 77.8 |
| •16.87 | 100 | 79.6 |
| •18.9 | 97.7 | 79.6 |
| •20.9 | 97.7 | 81.5 |
| •21.08 | 97.7 | 83.3 |
| •22.32 | 97.7 | 85.2 |
| •23.3 | 97.7 | 87.04 |
| •24.3 | 97.7 | 88.9 |
| •28.2 | 95.5 | 88.9 |
| •29.8 | 93.2 | 88.9 |
| •30.03 | 90.9 | 88.9 |
| •33.6 | 88.6 | 88.9 |
| •38.2 | 86.4 | 88.9 |
| •39.26 | 86.4 | 90.7 |
| •40.7 | 84.1 | 90.7 |
| •40.8 | 81.8 | 90.7 |
| •40.9 | 79.5 | 90.7 |
| •41.5 | 77.3 | 90.7 |
| •42.3 | 77.3 | 92.6 |
| •42.6 | 77.3 | 94.4 |
| •42.9 | 75 | 94.4 |
| •49.2 | 75 | 96.3 |
| •51.8 | 75 | 98.1 |
| •53.3 | 72.7 | 98.1 |
| •58.3 | 70.5 | 98.1 |
| •73.4 | 68.2 | 98.1 |

Índice alb/cr Sensibilidade (%) Especificidade (%)

| | | |
|---------|------|------|
| 80.5 | 65.9 | 98.1 |
| •89 | 63.6 | 98.1 |
| •92.9 | 61.4 | 98.1 |
| •96.8 | 59.1 | 98.1 |
| •98.9 | 59.1 | 100 |
| •100.4 | 56.8 | 100 |
| •101.5 | 54.5 | 100 |
| •101.75 | 52.3 | 100 |
| 107.8 | 50 | 100 |
| 109.7 | 47.7 | 100 |
| 112.4 | 45.5 | 100 |
| 117.9 | 43.2 | 100 |
| 120.3 | 40.9 | 100 |
| 124.8 | 38.6 | 100 |
| 131.6 | 36.4 | 100 |
| 140.4 | 34.1 | 100 |
| 145.5 | 31.8 | 100 |
| 146.5 | 29.5 | 100 |
| 148.3 | 27.3 | 100 |
| 150.9 | 25 | 100 |
| 153.2 | 22.7 | 100 |
| 157.6 | 20.5 | 100 |
| 161.7 | 18.2 | 100 |
| 166.1 | 15.9 | 100 |
| 197.1 | 13.6 | 100 |
| •232.8 | 11.4 | 100 |
| 245.8 | 9.1 | 100 |
| 320.9 | 6.8 | 100 |
| 321.2 | 4.5 | 100 |
| •334.6 | 2.3 | 100 |

- Valores de ponto de corte escolhidos para a construção da curva "ROC" através do programa visicalc, "ROC" Analyser 5.0.

APÊNDICE 3

Valores do índice albumina/creatinina (índice alb/cr; mcg/mg) nas amostras de urina diurna casual utilizadas para determinar o ponto de corte para diagnóstico de microalbuminúria, com os respectivos valores de sensibilidade.

| Índice alb/cr | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|---------------|-------------------|--------------------|
| •0.2 | 100 | 0 |
| 0.2 | 100 | 1.9 |
| 1.7 | 100 | 3.7 |
| 2.1 | 100 | 5.6 |
| 2.4 | 100 | 7.4 |
| 3.05 | 100 | 9.3 |
| 3.3 | 100 | 11.1 |
| 3.4 | 100 | 12.9 |
| 3.4 | 100 | 14.8 |
| 3.5 | 100 | 16.7 |
| 3.6 | 100 | 18.5 |
| 3.6 | 100 | 20.4 |
| 3.9 | 100 | 22.2 |
| 4.2 | 100 | 24.1 |
| 4.45 | 100 | 25.9 |
| 4.6 | 100 | 27.8 |
| 4.7 | 100 | 29.6 |
| 4.9 | 100 | 31.5 |
| 5.2 | 100 | 33.3 |
| 5.4 | 100 | 35.2 |
| 6.04 | 100 | 37.1 |
| 6.6 | 100 | 38.9 |
| 6.7 | 100 | 40.7 |
| 6.9 | 100 | 42.6 |
| •6.98 | 100 | 44.4 |
| 7.1 | 100 | 46.3 |
| 7.2 | 100 | 48.1 |
| 7.3 | 100 | 50 |
| 7.9 | 100 | 51.9 |

Índice alb/cr Sensibilidade (%) Especificidade (%)

| | | |
|--------|------|------|
| 8.6 | 100 | 53.7 |
| 9.2 | 100 | 55.6 |
| 10.06 | 100 | 57.4 |
| 10.4 | 100 | 59.3 |
| 10.9 | 100 | 61.1 |
| 11.1 | 100 | 62.9 |
| 11.3 | 100 | 64.8 |
| 11.7 | 100 | 66.7 |
| •12.7 | 100 | 69.5 |
| •13.06 | 100 | 70.4 |
| 13.8 | 100 | 72.2 |
| •15.02 | 100 | 74.1 |
| •15.5 | 97.7 | 74.1 |
| •17.4 | 97.7 | 75.9 |
| •18.2 | 97.7 | 77.8 |
| •20.3 | 97.7 | 79.6 |
| •20.5 | 97.7 | 81.5 |
| •20.7 | 97.7 | 83.3 |
| •22.7 | 95.5 | 83.3 |
| •22.9 | 93.2 | 83.3 |
| •23.1 | 93.2 | 85.2 |
| •25.8 | 90.9 | 85.2 |
| •26.7 | 90.9 | 87.1 |
| •26.7 | 88.6 | 87.1 |
| •26.6 | 88.6 | 88.9 |
| •27.5 | 86.4 | 88.9 |
| •27.7 | 86.4 | 90.7 |
| •34.6 | 86.4 | 92.6 |
| •35.7 | 84.1 | 92.6 |
| •37.1 | 81.8 | 92.6 |
| •40.9 | 79.5 | 92.6 |
| •42.3 | 77.3 | 92.6 |
| •44.2 | 77.3 | 94.4 |
| •46.2 | 75 | 94.4 |
| •50.3 | 72.7 | 94.4 |
| •50.6 | 72.7 | 96.3 |
| •54.6 | 70.5 | 96.3 |
| •59.4 | 68.2 | 96.3 |
| •59.9 | 65.9 | 96.3 |

Índice alb/cr Sensibilidade (%) Especificidade (%)

| | | |
|--------|------|------|
| 62.7 | 63.6 | 96.3 |
| 66.1 | 61.4 | 96.3 |
| •72.7 | 59.1 | 96.3 |
| •73.9 | 59.1 | 98.1 |
| •76.7 | 56.8 | 98.1 |
| 85.6 | 54.5 | 98.1 |
| 85.7 | 52.3 | 98.1 |
| 59.8 | 50 | 98.1 |
| 91.4 | 47.7 | 98.1 |
| 96.8 | 45.5 | 98.1 |
| •98.4 | 43.2 | 98.1 |
| •120.8 | 43.2 | 100 |
| 125.7 | 40.9 | 100 |
| 133.6 | 38.6 | 100 |
| 143.7 | 36.4 | 100 |
| 148.6 | 34.1 | 100 |
| 158.2 | 31.8 | 100 |
| 160.2 | 29.5 | 100 |
| 166.5 | 27.3 | 100 |
| 181.9 | 25 | 100 |
| 214.1 | 22.7 | 100 |
| 218.5 | 20.5 | 100 |
| 218.7 | 18.2 | 100 |
| 234.2 | 15.9 | 100 |
| 251.7 | 13.6 | 100 |
| 299.8 | 11.4 | 100 |
| 334.3 | 9.1 | 100 |
| •371.5 | 6.8 | 100 |
| •452.2 | 4.5 | 100 |
| •517.3 | 2.3 | 100 |

• Valores de ponto de corte escolhidos para a construção da curva "ROC" através do programa Visicalc, "ROC" Analyser 5.0.

APÊNDICE 4

Valores da concentração de albumina (ALB;mg/L) nas amostras de urina diurna casual utilizadas para determinar o ponto de corte para diagnóstico de macroalbuminúria, com os respectivos valores de sensibilidade e especificidade.

| ALB | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|--------|-------------------|--------------------|
| •16.87 | 100 | 0 |
| 24.33 | 100 | 2.3 |
| 28.2 | 100 | 4.5 |
| 29.8 | 100 | 6.8 |
| •30.03 | 100 | 9.1 |
| 33.6 | 100 | 11.4 |
| 39.26 | 100 | 13.6 |
| 40.7 | 100 | 15.9 |
| 40.74 | 100 | 18.2 |
| 40.9 | 100 | 20.5 |
| 42.6 | 100 | 22.7 |
| 51.77 | 100 | 25 |
| 53.27 | 100 | 27.3 |
| 58.3 | 100 | 29.5 |
| 73.4 | 100 | 31.8 |
| 80.53 | 100 | 34.1 |
| 89 | 100 | 36.4 |
| •92.87 | 100 | 38.6 |
| •96.8 | 100 | 40.9 |
| •100.4 | 100 | 43.2 |
| •101.5 | 100 | 45.5 |
| 101.75 | 100 | 47.7 |
| 107.8 | 100 | 50 |
| 109.7 | 100 | 52.3 |
| •112.4 | 100 | 54.5 |
| •117.9 | 100 | 56.8 |
| •120.3 | 100 | 59.1 |
| •124.8 | 100 | 61.4 |
| 131.6 | 100 | 63.6 |

| ALB | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|---------|-------------------|--------------------|
| •140.4 | 100 | 65.9 |
| •145.5 | 100 | 68.2 |
| •146.5 | 100 | 70.5 |
| •148.3 | 100 | 72.7 |
| •150.9 | 100 | 75 |
| •153.2 | 100 | 77.3 |
| •157.6 | 100 | 79.5 |
| •161.7 | 100 | 81.8 |
| •166.1 | 100 | 84.1 |
| •174.6 | 100 | 86.4 |
| •197.09 | 96 | 86.4 |
| •232.8 | 96 | 88.6 |
| •245.8 | 96 | 90.9 |
| •296.2 | 96 | 93.2 |
| •303.1 | 92 | 93.2 |
| •320.95 | 88 | 93.2 |
| •321.2 | 88 | 95.5 |
| •334.6 | 88 | 97.7 |
| •362.2 | 88 | 100 |
| •394.7 | 84 | 100 |
| •511.8 | 80 | 100 |
| •542.3 | 76 | 100 |
| •565.3 | 72 | 100 |
| •600.9 | 68 | 100 |
| •688.5 | 64 | 100 |
| 779.7 | 60 | 100 |
| 784.1 | 56 | 100 |
| 793.2 | 52 | 100 |
| 823.6 | 48 | 100 |
| •846.7 | 44 | 100 |
| •885.05 | 40 | 100 |
| 952.9 | 36 | 100 |
| 953.2 | 32 | 100 |
| 1335 | 28 | 100 |
| 1533.5 | 24 | 100 |
| 1542.5 | 20 | 100 |
| 1790.5 | 16 | 100 |
| 1807.7 | 12 | 100 |

Biblioteca
FAMED/HCPA

| ALB | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|------------|--------------------------|---------------------------|
| •2784 | 8 | 100 |
| •4245 | 4 | 100 |

- Valores de ponto de corte escolhidos para a construção da curva "ROC" através do programa Visicalc, "ROC" Analyser 5.0.

APÊNDICE 5

Valores do índice de albumina/creatinina (índice alb/cr;mcg/mg) nas amostras de urina diurna casual utilizadas para determinar o ponto de corte para diagnóstico de macroalbuminúria, com os respectivos valores de sensibilidade e especificidade.

| Índice alb/cr | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|---------------|-------------------|--------------------|
| •15.02 | 100 | 0 |
| 20.7 | 100 | 2.3 |
| 22.7 | 100 | 4.5 |
| •23.1 | 100 | 6.8 |
| 26.6 | 100 | 9.1 |
| 26.8 | 100 | 11.4 |
| 34.6 | 100 | 13.6 |
| 35.7 | 100 | 15.9 |
| 37.1 | 100 | 18.2 |
| 40.9 | 100 | 20.5 |
| 44.2 | 100 | 22.7 |
| 46.2 | 100 | 25 |
| 50.6 | 100 | 27.3 |
| 54.6 | 100 | 29.5 |
| •59.4 | 100 | 31.8 |
| 59.9 | 100 | 34.1 |
| 62.7 | 100 | 36.4 |
| 66.1 | 100 | 38.6 |
| 73.9 | 100 | 40.9 |
| 76.7 | 100 | 43.2 |
| •85.6 | 100 | 45.5 |
| 85.7 | 100 | 47.7 |
| •89.8 | 100 | 50 |
| 91.4 | 100 | 52.3 |
| 96.8 | 100 | 54.5 |
| •116.6 | 100 | 56.8 |
| •120.8 | 96 | 56.8 |

| Índice alb/cr | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|----------------------|--------------------------|---------------------------|
| •125.7 | 96 | 59.1 |
| •133.6 | 96 | 61.4 |
| •143.7 | 96 | 63.6 |
| •148.6 | 96 | 65.9 |
| •158.2 | 96 | 68.2 |
| •160.2 | 96 | 70.5 |
| •166.5 | 96 | 72.7 |
| •181.9 | 96 | 75 |
| •214.1 | 96 | 77.3 |
| •218.5 | 96 | 79.5 |
| •218.7 | 96 | 81.8 |
| •234.2 | 96 | 84.1 |
| •251.7 | 96 | 86.4 |
| •299.8 | 96 | 88.6 |
| •306.9 | 96 | 90.9 |
| •334.3 | 92 | 90.9 |
| •366.4 | 92 | 93.2 |
| •371.5 | 88 | 93.2 |
| •399.8 | 88 | 95.5 |
| •452.2 | 84 | 95.5 |
| •465.2 | 84 | 97.7 |
| •477.7 | 80 | 97.7 |
| •490.8 | 76 | 97.7 |
| •517.3 | 72 | 97.7 |
| •554.2 | 72 | 100 |
| •572.1 | 68 | 100 |
| •671.5 | 64 | 100 |
| 779.7 | 60 | 100 |
| 816.8 | 56 | 100 |
| •968.4 | 52 | 100 |
| 1162.4 | 48 | 100 |
| •1409.6 | 44 | 100 |
| •1427.5 | 40 | 100 |
| 1525.4 | 36 | 100 |
| 1871.8 | 32 | 100 |
| 1905.8 | 28 | 100 |
| 2084.5 | 24 | 100 |
| •2907.5 | 20 | 100 |
| 3262.8 | 16 | 100 |
| 3766 | 12 | 100 |

| Índice alb/cr | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|----------------------|--------------------------|---------------------------|
| 4263.1 | 8 | 100 |
| •5568 | 4 | 100 |

- Valores de ponto de corte escolhidos para a construção da curva "ROC" através do programa Visicalc, "ROC" Analyser 5.0.

APÊNDICE 6

Valores da concentração de albumina (ALB;mg/L) nas amostras de urina diurna casual utilizadas para determinar o ponto de corte para diagnóstico de microalbuminúria nas mulheres, com os respectivos valores de sensibilidade e especificidade.

| ALB | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|------------|--------------------------|---------------------------|
| •0.18 | 100 | 0 |
| 1.46 | 100 | 3.9 |
| 2.42 | 100 | 7.7 |
| 2.9 | 100 | 11.5 |
| 4.23 | 100 | 15.4 |
| •4.5 | 100 | 19.3 |
| •4.98 | 100 | 23.1 |
| •5.6 | 100 | 26.9 |
| 6.7 | 100 | 30.8 |
| •7.7 | 100 | 34.6 |
| •8.6 | 100 | 38.5 |
| •8.62 | 100 | 42.3 |
| •9.5 | 100 | 46.2 |
| •10.27 | 100 | 50 |
| •11.1 | 100 | 53.8 |
| •11.5 | 100 | 57.7 |
| •11.75 | 100 | 61.5 |
| •12.55 | 100 | 65.4 |
| •13.73 | 100 | 69.2 |
| •14.64 | 100 | 73.1 |
| •16.87 | 100 | 76.9 |
| •18.9 | 94.7 | 76.9 |
| •20.9 | 94.7 | 80.8 |
| •22.32 | 94.7 | 84.6 |
| •23.3 | 94.7 | 88.5 |
| •28.2 | 94.7 | 92.3 |
| •40.79 | 89.5 | 92.3 |

| ALB | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|------------|--------------------------|---------------------------|
| •41.5 | 84.2 | 92.3 |
| •42.6 | 84.2 | 96.2 |
| •49.2 | 78.9 | 96.2 |
| •96.8 | 78.9 | 100 |
| •101.75 | 73.7 | 100 |
| •107.8 | 68.4 | 100 |
| •112.4 | 63.8 | 100 |
| •117.85 | 57.9 | 100 |
| •120.25 | 52.6 | 100 |
| •131.6 | 47.4 | 100 |
| •145.5 | 42.1 | 100 |
| •146.5 | 36.8 | 100 |
| •150.9 | 31.6 | 100 |
| •153.2 | 26.3 | 100 |
| •197.09 | 21.1 | 100 |
| •232.8 | 15.8 | 100 |
| •321.2 | 10.5 | 100 |
| •334.6 | 5.3 | 100 |

- Valores de ponto de corte escolhidos para a construção da curva "ROC" através do programa Visicalc, "ROC" Analyser 5.0.

APÊNDICE 7

Valores da concentração de albumina (ALB;mg/L) nas amostras de urina diurna casual utilizadas para determinar o ponto de corte para diagnóstico de microalbuminúria nos homens, com os respectivos valores de sensibilidade e especificidade.

| ALB | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|--------|-------------------|--------------------|
| •0.25 | 100 | 0 |
| 0.98 | 100 | 3.6 |
| 1.5 | 100 | 7.1 |
| 1.6 | 100 | 10.7 |
| 1.89 | 100 | 14.3 |
| 2.1 | 100 | 17.9 |
| 2.96 | 100 | 21.4 |
| 3.029 | 100 | 25 |
| 3.16 | 100 | 28.4 |
| 3.7 | 100 | 32.1 |
| 4.09 | 100 | 35.7 |
| 4.3 | 100 | 39.3 |
| 4.35 | 100 | 42.9 |
| 4.74 | 100 | 46.4 |
| •6.86 | 100 | 50 |
| •8.25 | 100 | 53.6 |
| •9.02 | 100 | 57.1 |
| •9.164 | 100 | 60.7 |
| •10.46 | 100 | 64.3 |
| •12.8 | 100 | 67.9 |
| •13.1 | 100 | 71.4 |
| •13.32 | 100 | 75 |
| •14.8 | 100 | 78.6 |
| •21.08 | 100 | 82.1 |
| •24.33 | 100 | 85.7 |
| •29.8 | 96 | 85.7 |
| •30.03 | 92 | 85.7 |
| •33.6 | 88 | 85.7 |

| ALB | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|---------|-------------------|--------------------|
| •38.2 | 84 | 85.7 |
| •39.26 | 84 | 89.3 |
| •40.7 | 80 | 89.3 |
| •40.9 | 76 | 89.3 |
| •42.3 | 72 | 89.3 |
| •42.88 | 72 | 92.9 |
| •51.77 | 72 | 96.4 |
| •53.27 | 68 | 96.4 |
| •58.3 | 64 | 96.4 |
| •73.4 | 60 | 96.4 |
| •80.53 | 56 | 96.4 |
| •89 | 52 | 96.4 |
| •92.87 | 48 | 96.4 |
| •98.9 | 44 | 96.4 |
| •100.38 | 44 | 100 |
| •101.5 | 40 | 100 |
| •109.7 | 36 | 100 |
| •124.8 | 32 | 100 |
| •140.4 | 28 | 100 |
| •148.3 | 24 | 100 |
| •157.6 | 20 | 100 |
| •161.7 | 16 | 100 |
| •166.1 | 12 | 100 |
| •245.8 | 8 | 100 |
| •320.95 | 4 | 100 |

- Valores de ponto de corte escolhidos para a construção da curva "ROC" através do programa Visicalc, "ROC" Analyser 5.0.

APÊNDICE 8

Valores do índice albumina/creatinina (índice alb/cr;mcg/mg) nas amostras de urina diurna casual utilizadas para determinar o ponto de corte para diagnóstico de microalbuminúria nas mulheres, com os respectivos valores de sensibilidade e especificidade

| Índice alb/cr | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|---------------|-------------------|--------------------|
| •0.2 | 100 | 0 |
| 2.1 | 100 | 3.9 |
| 2.4 | 100 | 7.7 |
| 3.05 | 100 | 11.5 |
| 3.9 | 100 | 15.4 |
| •4.7 | 100 | 19.3 |
| •4.9 | 100 | 23.1 |
| •5.2 | 100 | 26.9 |
| 5.4 | 100 | 30.8 |
| •6.7 | 100 | 34.6 |
| •7.9 | 100 | 38.5 |
| •10.9 | 100 | 42.3 |
| •11.1 | 100 | 46.2 |
| •11.3 | 100 | 50 |
| •13.06 | 100 | 53.8 |
| •13.8 | 100 | 57.7 |
| •15.5 | 100 | 61.5 |
| •17.4 | 100 | 65.4 |
| •18.2 | 100 | 69.2 |
| •20.3 | 100 | 73.1 |
| •20.5 | 100 | 76.9 |
| •23.1 | 100 | 80.8 |
| •26.6 | 94.7 | 80.8 |
| •26.7 | 89.5 | 80.8 |
| •27.5 | 89.5 | 84.6 |
| •27.7 | 89.5 | 88.5 |
| •34.6 | 89.5 | 92.3 |
| •42.3 | 84.2 | 92.3 |

Índice alb/cr Sensibilidade (%) Especificidade (%)

| | | |
|--------|------|------|
| •54.6 | 84.2 | 96.2 |
| •59.9 | 78.9 | 96.2 |
| •62.7 | 73.7 | 96.2 |
| •89.8 | 68.4 | 96.2 |
| •91.4 | 63.2 | 96.2 |
| •96.8 | 57.9 | 96.2 |
| •98.4 | 52.6 | 96.2 |
| •143.7 | 52.6 | 100 |
| •158.2 | 47.4 | 100 |
| •160.2 | 42.1 | 100 |
| •166.5 | 36.8 | 100 |
| •181.9 | 31.6 | 100 |
| •214.1 | 26.3 | 100 |
| •218.7 | 21.1 | 100 |
| •234.2 | 15.8 | 100 |
| •452.2 | 10.5 | 100 |
| •517.3 | 5.3 | 100 |

- Valores de ponto de corte escolhidos para a construção da curva "ROC" através do programa Visicalc, "ROC" Analyser 5.0.

APÊNDICE 9

Valores do índice albumina/creatinina (índice alb/cr;mcg/mg) nas amostras de urina diurna casual utilizadas para determinar o ponto de corte para diagnóstico de microalbuminúria nos homens, com os respectivos valores de sensibilidade e especificidade.

| Índice alb/cr | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|---------------|-------------------|--------------------|
| •0.2 | 100 | 0 |
| 1.7 | 100 | 3.6 |
| 3.3 | 100 | 7.1 |
| 3.4 | 100 | 10.7 |
| 3.4 | 100 | 14.3 |
| 3.5 | 100 | 17.9 |
| 3.6 | 100 | 21.4 |
| 3.6 | 100 | 25 |
| 4.2 | 100 | 28.6 |
| 4.45 | 100 | 32.1 |
| 4.6 | 100 | 35.7 |
| 6.04 | 100 | 39.3 |
| 6.6 | 100 | 42.9 |
| 6.9 | 100 | 46.4 |
| •6.98 | 100 | 50 |
| •7.1 | 100 | 53.6 |
| •7.2 | 100 | 57.1 |
| •7.3 | 100 | 60.7 |
| •8.6 | 100 | 64.3 |
| •9.2 | 100 | 67.9 |
| •10.06 | 100 | 71.4 |
| •10.4 | 100 | 75 |
| •11.7 | 100 | 78.6 |
| •12.7 | 100 | 82.1 |
| •15.02 | 100 | 85.7 |
| •20.7 | 96 | 85.7 |
| •22.7 | 92 | 85.7 |
| •22.9 | 88 | 85.7 |

| Índice alb/cr | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|----------------------|--------------------------|---------------------------|
| •25.8 | 88 | 89.3 |
| •26.8 | 88 | 92.9 |
| •35.7 | 84 | 92.9 |
| •37.1 | 80 | 92.9 |
| •40.9 | 76 | 92.9 |
| •44.2 | 72 | 92.9 |
| •46.2 | 68 | 92.9 |
| •50.3 | 64 | 92.9 |
| •50.6 | 64 | 96.4 |
| •59.4 | 60 | 96.4 |
| •66.1 | 56 | 96.4 |
| •72.7 | 52 | 96.4 |
| •73.9 | 52 | 100 |
| •76.7 | 48 | 100 |
| •85.6 | 44 | 100 |
| •85.7 | 40 | 100 |
| •20.8 | 36 | 100 |
| •125.7 | 32 | 100 |
| •133.6 | 28 | 100 |
| •148.6 | 24 | 100 |
| •218.5 | 20 | 100 |
| •251.7 | 16 | 100 |
| •299.8 | 12 | 100 |
| •334.3 | 8 | 100 |
| •371.5 | 4 | 100 |

- Valores de ponto de corte escolhidos para a construção da curva "ROC" através do programa Visicalc, "ROC" Analyser 5.0.

APÊNDICE 10

Valores da concentração de albumina (ALB;mg/L) nas amostras de urina diurna casual utilizadas para determinar o ponto de corte para diagnóstico de macroalbuminúria nas mulheres, com os respectivos valores de sensibilidade e especificidade.

| ALB | Sensibilidade | Especificidade |
|------------|----------------------|-----------------------|
| * | | |
| 16.87 | 100 | 0 |
| 28.2 | 100 | 5.26 |
| 40.79 | 100 | 10.5 |
| 42.6 | 100 | 15.8 |
| 96.8 | 100 | 21.1 |
| 101.75 | 100 | 26.3 |
| 107.8 | 100 | 31.6 |
| 112.4 | 100 | 36.8 |
| 117.85 | 100 | 42.1 |
| 120.25 | 100 | 47.4 |
| 131.6 | 100 | 52.6 |
| 145.5 | 100 | 57.9 |
| 146.5 | 100 | 63.2 |
| 150.9 | 100 | 68.4 |
| 153.2 | 100 | 73.7 |
| 197.09 | 100 | 78.9 |
| 232.8 | 100 | 84.2 |
| 296.2 | 100 | 89.5 |
| 321.2 | 90 | 89.5 |
| 334.6 | 90 | 94.7 |
| 394.7 | 90 | 100 |
| 793.2 | 80 | 100 |
| 823.6 | 70 | 100 |
| 885.05 | 60 | 100 |
| 952.9 | 50 | 100 |
| 953.2 | 40 | 100 |
| 1533.5 | 30 | 100 |

| ALB | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|------------|--------------------------|---------------------------|
| 1542.5 | 20 | 100 |
| 2784 | 10 | 100 |

* Todos os valores de ponto de corte foram incluídos na construção da curva "ROC" através do programa Visicalc, "ROC" Analyser 5.0

APÊNDICE 11

Valores da concentração de albumina (ALB;mg/L) nas amostras de urina utilizadas para determinar o ponto de corte para diagnóstico de macroalbuminúria nos homens, com os respectivos valores de sensibilidade e especificidade.

| ALB * | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|----------|-------------------|--------------------|
| 24.33 | 100 | 0 |
| 29.8 | 100 | 4 |
| 30.03 | 100 | 8 |
| 33.6 | 100 | 12 |
| 39.26 | 100 | 16 |
| 40.7 | 100 | 20 |
| 40.9 | 100 | 24 |
| 51.77 | 100 | 28 |
| 53.27 | 100 | 32 |
| 58.3 | 100 | 36 |
| 73.4 | 100 | 40 |
| 80.53 | 100 | 44 |
| 89 | 100 | 48 |
| 92.87 | 100 | 52 |
| 100.38 | 100 | 56 |
| 101.5 | 100 | 60 |
| 109.7 | 100 | 64 |
| 124.8 | 100 | 68 |
| 140.4 | 100 | 72 |
| 148.3 | 100 | 76 |
| 157.6 | 100 | 80 |
| 161.7 | 100 | 84 |
| 166.1 | 100 | 88 |
| 174.6 | 100 | 92 |
| 245.8 | 93.3 | 92 |
| 303.1 | 93.3 | 96 |
| 320.95 | 86.7 | 96 |
| 362.2 | 86.7 | 100 |
| 511.8 | 80 | 100 |

| ALB | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|------------|--------------------------|---------------------------|
| 542.3 | 73.3 | 100 |
| 565.3 | 66.7 | 100 |
| 600.9 | 60 | 100 |
| 688.5 | 53.3 | 100 |
| 779.7 | 46.7 | 100 |
| 784.1 | 40 | 100 |
| 846.7 | 33.3 | 100 |
| 1335 | 26.7 | 100 |
| 1790.5 | 20 | 100 |
| 1807.1 | 13.3 | 100 |
| 4245 | 6.7 | 100 |

* Todos os valores de ponto de corte foram incluídos na construção da curva "ROC" através do programa Visicalc, "ROC" Analyser 5.0

APÊNDICE 12

Valores do índice albumina/creatinina (índice alb/cr;mcg/mg) nas amostras de urina diurna casual utilizadas para determinar o ponto de corte para o diagnóstico de macroalbuminúria nas mulheres, com os respectivos valores de sensibilidade e especificidade.

Biblioteca
FAMED/HCPA

Índice alb/cr Sensibilidade (%) Especificidade (%)

| Índice alb/cr | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|---------------|-------------------|--------------------|
| * | | |
| 23.1 | 100 | 0 |
| 26.6 | 100 | 5.3 |
| 34.6 | 100 | 10.5 |
| 54.6 | 100 | 15.8 |
| 59.9 | 100 | 21.1 |
| 62.7 | 100 | 26.3 |
| 89.8 | 100 | 31.6 |
| 91.4 | 100 | 36.8 |
| 96.8 | 100 | 42.1 |
| 143.7 | 100 | 47.4 |
| 158.2 | 100 | 52.6 |
| 160.2 | 100 | 57.9 |
| 166.5 | 100 | 63.2 |
| 181.9 | 100 | 68.4 |
| 214.1 | 100 | 73.7 |
| 218.7 | 100 | 78.9 |
| 234.2 | 100 | 84.2 |
| 452.2 | 100 | 89.5 |
| 477.7 | 100 | 94.7 |
| 517.3 | 90 | 94.7 |
| 1162.4 | 90 | 100 |
| 1409.6 | 80 | 100 |
| 1427.5 | 70 | 100 |
| 1525.4 | 60 | 100 |
| 1871.8 | 50 | 100 |
| 1905.8 | 40 | 100 |
| 2084.5 | 30 | 100 |

| Índice alb/cr | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|----------------------|--------------------------|---------------------------|
| 3262.8 | 20 | 100 |
| 5568 | 10 | 100 |

* Todos os valores de ponto de corte foram incluídos na construção da curva "ROC" através do programa Visicalc, "ROC" Analyser 5.0

APÊNDICE 13

Valores do índice albumina/creatinina (índice alb/cr;mcg/mg) nas amostras de urina diurna casual utilizadas para determinar o ponto de corte para diagnóstico de macroalbuminúria nos homens, com os respectivos valores de sensibilidade e especificidade.

| Índice alb/cr * | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|--------------------|-------------------|--------------------|
| 15.02 | 100 | 0 |
| 20.7 | 100 | 4 |
| 22.7 | 100 | 8 |
| 26.8 | 100 | 12 |
| 35.7 | 100 | 16 |
| 37.1 | 100 | 20 |
| 40.9 | 100 | 24 |
| 44.2 | 100 | 28 |
| 46.2 | 100 | 32 |
| 50.6 | 100 | 36 |
| 59.4 | 100 | 40 |
| 66.1 | 100 | 44 |
| 73.9 | 100 | 48 |
| 76.7 | 100 | 52 |
| 85.6 | 100 | 56 |
| 85.7 | 100 | 60 |
| 116.6 | 100 | 64 |
| 120.8 | 93.3 | 64 |
| 125.7 | 93.3 | 68 |
| 133.6 | 93.3 | 72 |
| 148.6 | 93.3 | 76 |
| 218.5 | 93.3 | 80 |
| 251.7 | 93.3 | 84 |
| 299.8 | 93.3 | 88 |
| 306.9 | 93.3 | 92 |
| 334.3 | 86.7 | 92 |
| 366.4 | 86.7 | 96 |
| 371.5 | 80 | 96 |

Índice alb/cr Sensibilidade (%) Especificidade (%)

| | | |
|--------|------|-----|
| 399.8 | 80 | 100 |
| 465.2 | 73.3 | 100 |
| 490.8 | 66.7 | 100 |
| 554.2 | 60 | 100 |
| 572.1 | 53.3 | 100 |
| 671.5 | 46.7 | 100 |
| 779.7 | 40 | 100 |
| 816.8 | 33.3 | 100 |
| 968.4 | 26.7 | 100 |
| 2907.5 | 20 | 100 |
| 3766. | 13.3 | 100 |
| 4263.1 | 6.7 | 100 |

**Biblioteca
FAMED/HCPA**

* Todos os valores de ponto de corte foram incluídos na construção da curva "ROC" através do programa Visicalc, "ROC" Analyser 5.0.