



Efetividade da proteína/creatinina na amostra isolada de urina na avaliação da nefrite lúpica

Sérgio Seiji Yamada¹

Paulo Roberto Donadio²

Sueny de Paula Munarin Sanches³

Fernanda Maria Borghi⁴

Juliana Yuri Sekiyama⁵

Resumo : O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune, cuja etiopatogenia envolve múltiplos genes, fatores hormonais e ambientais. Uma das mais sérias complicações do LES é a nefrite lúpica (NL), sendo definidora de mal prognóstico. Este estudo analítico observacional tem como objetivo avaliar a possibilidade de utilização da relação proteína/ creatinina em amostra isolada urinária para acompanhamento dos pacientes com nefrite lúpica, através da comparação com a proteinúria de 24 horas (P24h). Foram analisados e correlacionados os resultados de P24h e relação P/C urinária de 77 pacientes com LES acompanhados em um ambulatório especializado de um hospital universitário, sendo 34 deles com nefrite estabelecida e 43 sem evidências de nefrite. Foi realizada a análise de correlação e concordância, para tanto, sendo utilizados o coeficiente de correlação de Pearson, método de Bland-Altman plot, e coeficiente de concordância de Lin. Das amostras pareadas de 89 pacientes, 12 (13,5%) foram excluídas, 10 delas devido coleta inadequada e 2 por resultados de proteinúria em níveis nefróticos e destoantes com os demais. É importante considerar que a proteinúria de 24 horas permanece como o padrão ouro para o diagnóstico de doenças proteinúricas e é o parâmetro mais utilizado em doenças glomerulares. No entanto, a coleta de urina amostra isolada para determinar a relação P / C tem algumas vantagens em relação à facilidade de coleta, confiabilidade quanto ao seguimento das instruções, precisão e rápido diagnóstico.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico; Nefrite lúpica; Proteinúria de 24 horas; Razão P/C.

Summary: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune inflammatory disease, whose etiopathogenesis involves multiple genes, hormonal and environmental factors. One of the most serious complications of SLE is lupus nephritis (LN), which defines a poor prognosis. This observational analytical study aims to evaluate the possibility of using the protein/creatinine ratio (P/C) in an isolated urinary sample for monitoring patients with lupus nephritis, through comparison with 24-hour proteinuria (P24h). The results of 24hP and urinary P/C ratio of 77 patients with SLE followed in a specialized outpatient clinic of a university hospital were analyzed and correlated, 34 of them with established nephritis and 43 without evidence of nephritis. Correlation and agreement analysis was carried out, using Pearson's correlation coefficient, Bland-Altman plot method, and Lin's agreement coefficient. Of the paired samples from 89 patients, 12 (13.5%) were excluded, 10 of them due to inadequate collection and 2 due to results of proteinuria at nephrotic levels that were inconsistent with the others. It is important to consider that 24-hour proteinuria remains the gold standard for the diagnosis of proteinuric diseases and is the most used parameter in glomerular diseases. However, collecting an isolated urine sample to determine the P/C ratio has some advantages in terms of ease of collection, reliability in following instructions, accuracy and rapid diagnosis.

Keywords: Systemic lupus erythematosus; Lupus nephritis; 24-hour proteinuria; P/C Ratio.

¹Hospital Universitário Regional de Maringá da Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, Brasil.

²Hospital Universitário Regional de Maringá da Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, Brasil.

³Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, Brasil, Autor para correspondência:E-mail smunarin@gmail.com.

⁴Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, Brasil.

⁵Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, Brasil. Endereço: Avenida Colombo, 5790 Zona & Maringá-PR 87020-900.



Introdução

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune, sua etiopatogenia envolve fatores genéticos, hormonais e ambientais, podendo levar a quadros clínicos caracterizados por ampla variabilidade de sintomas e lesões em órgãos alvos, com períodos de atividade e remissão. O consenso é que 60% dos pacientes com lúpus desenvolverão nefrite clinicamente relevante em algum momento no curso de sua doença¹.

A maioria dos pacientes tem curso benigno da doença, porém as principais causas de mortalidade são: infecção, atividade da doença, doença cardiovascular, lesão renal e neoplasia. A morbimortalidade é geralmente mais elevada nos pacientes com acometimento renal. O envolvimento glomerular é o que determina a maior parte dos sinais e sintomas da nefrite lúpica (NL). O reconhecimento imediato e o tratamento da doença renal são importantes, uma vez que a resposta precoce à terapia está correlacionada com um melhor desfecho¹.

A quantificação da proteinúria é um teste de grande valor no acompanhamento da NL, constituindo-se em marcador diagnóstico e de prognóstico, além de ser fundamental para avaliação da resposta clínica ao tratamento. O padrão ouro atual é a determinação da proteinúria na urina de 24 horas (P24h), devido à grande variação na concentração da proteinúria urinária durante o dia, porém há algumas dificuldades, como aderência do paciente a uma coleta adequada e o manuseio desse material em laboratórios.

Nos últimos anos tem-se analisado a possibilidade de utilização da relação proteína/creatinina urinária (P/C) na amostra isolada de urina como um exame adequado para quantificação da proteinúria. Há comprovação da sua efetividade para estimar a proteinúria em gestantes, transplantados renais e pacientes com nefropatia diabética. De acordo com EULAR (*European League*

Against Rheumatism)⁴ e o subcomitê de Doença Renal do ACR (*American College of Rheumatology*)⁵, a relação proteína/creatinina (P/C) fornece informações para diagnóstico e sobre o prognóstico do comprometimento renal, e por este motivo, pode ser usado para monitorização em paciente lúpicos. A recomendação é apoiada pelas Diretrizes para a prática clínica de Resultados da Doença Renal Global (KDIGO) para Glomerulonefrite⁶.

Porém o uso do P/C na prática clínica ainda é divergente em pacientes com LES, pois a literatura até o momento é escassa. O único estudo brasileiro publicado até então, foi realizado na Universidade Federal de São Paulo², com a participação de quarenta e um pacientes. Neste estudo chegou-se a conclusão de que os marcadores de proteinúria de 24 horas e a relação P/C em amostra isolada mostraram-se úteis no acompanhamento dos pacientes, porém não é possível a substituição de um pelo outro ao longo do seguimento, pois os seus valores absolutos são diferentes.

Em oposição, Birmingham et al^{7,8} concluiu a partir de dois estudos que a amostra isolada de urina razão P/C não é confiável para monitorização e triagem em paciente com nefrite lúpica. E os resultados de proteinúria obtidos através de amostras isoladas devem ser interpretados com cautela em casos que envolvem amostras de urina diluídas, pois sua superestimação pode levar a um diagnóstico errôneo de doença renal proteinúrica ou a um estadiamento incorreto da doença renal crônica.

O objetivo da pesquisa ora apresentada foi avaliar a possibilidade de utilização da relação proteína/creatinina (P/C) em amostra isolada urinária como alternativa para acompanhamento dos pacientes com NL, através de estudo analítico observacional comparando a P/C e P24h de 77 pacientes com LES acompanhados durante o ano de 2019, em um ambulatório especializado de um hospital universitário, sendo 34 pacientes com NL e 43 sem esta manifestação.



Método

Estudo observacional prospectivo realizado entre fevereiro e outubro de 2019, os participantes foram recrutados no momento das consultas de rotina realizadas em Serviço de Reumatologia a cada 2 a 3 meses, aos quais foram apresentados o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) contendo todas as garantias legais previstas para pesquisas desta natureza.

O objetivo inicial era de avaliar 100 pacientes, 50 com nefrite estabelecida e 50 sem evidências de nefrite. No entanto, este número não foi alcançado, pois ocorreram algumas negativas de participação do estudo, devido à incompatibilidade de coleta P24h com a atividade laboral do paciente, além de participantes que realizaram a coleta inadequadamente e foram excluídos.

Foram analisados e correlacionados os resultados de P24h e relação P/C urinária de 77 pacientes com LES acompanhados em um ambulatório especializado de um hospital universitário, sendo 34 deles com nefrite estabelecida e 43 sem evidências de nefrite. Estes exames foram realizados no laboratório de análises clínicas do próprio hospital.

O estudo da amostra de 24 horas e da relação P/C local foi realizado simultaneamente. Os pacientes foram instruídos a coletar todas as amostras urinárias a partir da primeira urina do dia, com término após a primeira urina do dia seguinte. A urina pontual foi coletada no dia seguinte (a segunda micção do dia), após descartar a primeira urina do dia, que foi incluída na amostra de urina de 24 horas.

A relação P/C foi calculada para amostra de urina isolada, dividindo-se a proteinúria urinária (mg) pela creatinina (mg).

Análise estatística

Foi realizada através da análise de correlação e concordância, para tanto sendo utilizados o coeficiente de correlação de Pearson, método de Bland-

Altman plot, e coeficiente de concordância de Lin. Na análise, os dados foram apresentados por média e desvio padrão, mínimo e máximo para escalas variáveis.

Resultados e Discussão

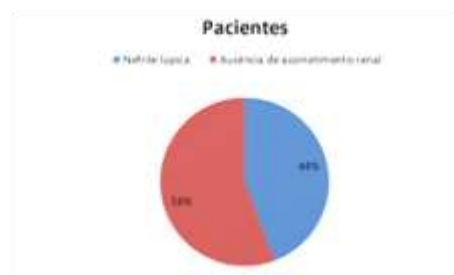
Foram coletadas 89 amostras pareadas de 89 pacientes, porém 12 (13,5%) destas foram excluídas, 10 delas devido coleta inadequada e 2 por resultados de proteinúria em níveis nefróticos e destoantes com os demais. Portanto, este estudo analítico observacional avaliou as amostras pareadas de 77 pacientes com LES acompanhados no ano de 2019, sendo 34 (44%) pacientes com acometimento renal da doença e 43 (56%) sem esta manifestação. (Gráfico 1)

Dentre o total de pacientes participantes, 73 (95%) eram do sexo feminino, e apenas 4 do sexo masculino (5%). O subgrupo de pacientes com nefrite lúpica, 34 (100%) eram mulheres, já no subgrupo sem acometimento renal esta classe corresponde a 39 (90%). (Gráfico 2)

Dos 77 pacientes restantes, foi realizada uma subdivisão levando em consideração a presença ou não do acometimento renal da doença, portanto os pacientes foram divididos em 2 grupos: nefrite lúpica (grupo 1) e LES (neste caso representando os pacientes que não apresentam atividade renal – grupo 2). A idade média do grupo 1 é 38 anos, a totalidade dos pacientes foi de mulheres, a quantidade média de proteína na urina em 24h (P24h) foi de 913 mg e a média da relação de proteína/creatinina na urina isolada foi de 0,719. Já no grupo 2, a média de idade é 41 anos, a maioria de pacientes do sexo feminino, a média P24h foi 270 mg e a média P/C foi 0,261. (Tabela 1)

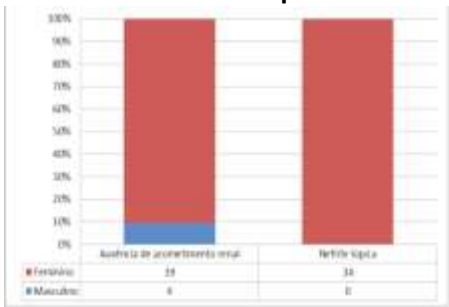


Gráfico 1 - Totalidade de pacientes subdivididos em 2 grupos: pacientes sem acometimento renal da doença e nefrite lúpica diagnosticada.



Fonte: elaborado pelos/as Autores/as

Gráfico 2 - Prevalência por sexo



Fonte: elaborado pelos/as Autores/as

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes

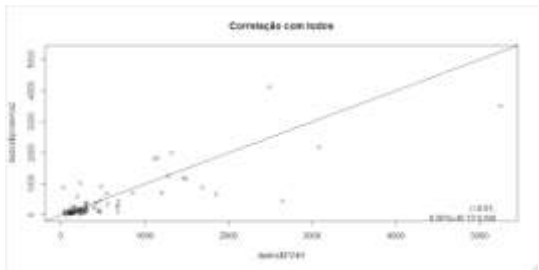
	Nefrite Lúpica	LES
Idade	38 ± 12,44	41,42 ± 14,17
Sexo feminino	34(100%)	39(90%)
P24h (mg)	913 ± 1093	270 ± 299
P/C	0,719 ± 0,962	0,261 ± 0,374

Fonte: elaborado pelos/as Autores/as

Durante a análise estatística foi optado por excluir resultados de dois pacientes, cujos resultados diferiram entre P/C e coleta de 24 horas, e em relação aos demais pacientes. Seus resultados estavam em níveis nefróticos devido à nefrite lúpica grave refratária (um deles com evolução para terapia de substituição renal). Esta decisão foi baseada em estudos prévios que afirmam que em níveis de proteinúria maiores que 3500 mg não há correlação entre os testes ^{9,10 e 11}. Análise de todo o conjunto de dados de quantificação de

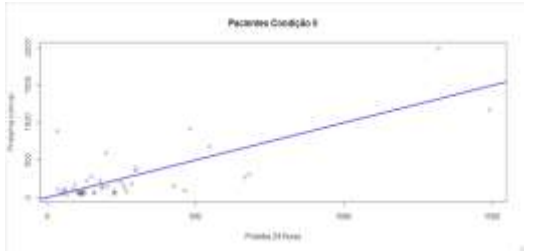
proteínas na urina de 24 horas (mg) e relação P/C da urina amostra isolada, levando em consideração a totalidade de pacientes participantes do estudo mostrou forte correlação (r 0,8117) (Figura 1), assim como nos pacientes sem lesão renal (r 0,7689)(Figura 2) e com nefrite lúpica (r 0,7969) (Figura 3). Porém quando realizamos a subdivisão em níveis de proteinúria excretados, a correlação é baixa (Figuras 4,5 e 6).

Figura 1 - Gráfico de Correlação abrangendo todos os pacientes participantes do estudo. Coeficiente de Correlação de Pearson - R = 0,8117 (IC 95%).



Fonte: elaborado pelos/as Autores/as

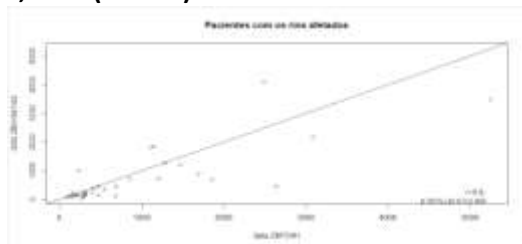
Figura 2 - Gráfico de Correlação abrangendo os pacientes que não apresentam acometimento renal da doença (Condição 0). Coeficiente de Correlação de Pearson - R = 0,7689 (IC 95%).



Fonte: elaborado pelos/as Autores/as

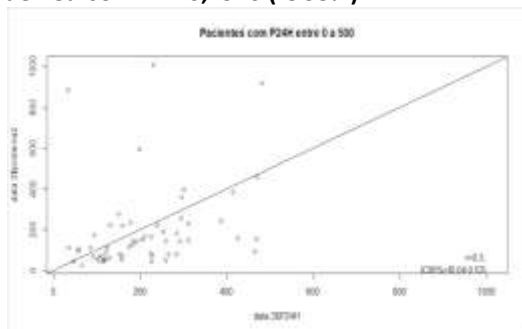


Figura 3. Gráfico de Correlação abrangendo pacientes com acometimento renal (Nefrite lúpica- Condição 1). Coeficiente de Correlação de Pearson - $R = 0,7969$ (IC 95%).



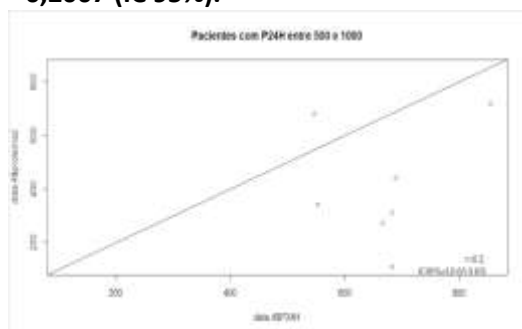
Fonte: elaborado pelos/as Autores/as

Figura 4 - Gráfico de Correlação abrangendo os pacientes com valores de proteinúria de 24h entre 0 e 500 mg. Coeficiente de Correlação de Pearson - $R = 0,2970$ (IC 95%).



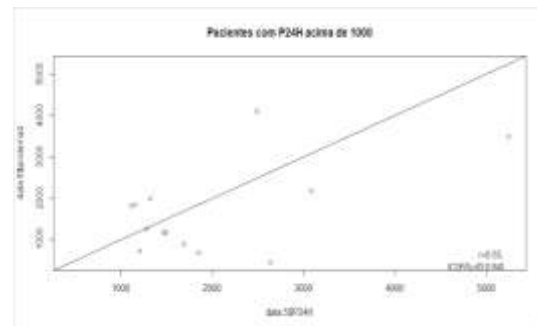
Fonte: elaborado pelos/as Autores/as

Figura 5 - Gráfico de Correlação abrangendo os pacientes com valores de proteinúria de 24h entre 501 e 1000 mg. Coeficiente de Correlação de Pearson - $R = 0,2007$ (IC 95%).



Fonte: elaborado pelos/as Autores/as

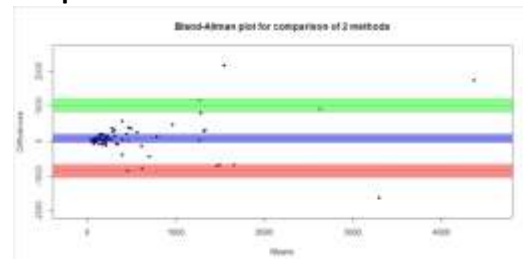
Figura 6. Gráfico de Correlação abrangendo pacientes com valores de proteinúria de 24h acima de 1000 mg. Coeficiente de Correlação de Pearson - $R = 0,5493$ (IC 95%).



Fonte: elaborado pelos/as Autores/as

Para investigar o grau de equivalência de concordância entre os dois métodos, adotamos a interpretação de dois testes: coeficiente de concordância de Lin e procedimento de Bland-Altman plot. Desse modo, com uma estimativa de 0,8006 no método de Lin, verifica-se que não existe concordância entre os procedimentos. No Bland-Altman plot podemos observar o intervalo de confiança e o viés (Figura 7). O viés foi 90.3376 com intervalo de confiança [-19.2727; 199.9481]. O limite superior foi de 1036.87 com intervalo de confiança de [848.7353; 1225.004]. O limite inferior foi de -856.1945 com intervalo de confiança [-1044.329; -668.06]. Desta forma, os testes não são concordantes, não é possível a substituição P24h pelo P/C.

Figura 7 - Gráfico Bland-Altman plot for comparison of 2 methods



Fonte: elaborado pelos/as Autores/as

A detecção e quantificação adequada de proteinúria são de grande importância no manejo dos pacientes lúpicos, pois esta define a presença de acometimento renal e



a necessidade de ajuste terapêutico. Conforme discutido anteriormente, os estudos sobre o assunto na literatura são discordantes em relação à concordância entre os dois testes: proteinúria de 24h e P/C amostra de urina isolada.

A correlação e concordância entre dois métodos quando avaliamos variáveis quantitativas são diferentes assuntos. A correlação pode ser avaliada pelo coeficiente de correlação de Pearson (r), como usamos em nosso estudo, e esta avalia o grau de correlação linear entre as variáveis. Este é um índice adimensional com valores situados entre -1,0 e 1,0 inclusive, que reflete a intensidade de uma relação linear entre dois conjuntos de dados.¹⁴

Para definirmos que um método pode ser substituído pelo outro deve haver concordância, é importante que seja evitado o uso da correlação e que a metodologia seja utilizada de forma adequada, incluindo os limites de concordância e seus intervalos de confiança, além de avaliar se os limites encontrados são diferenças aceitáveis do ponto de vista clínico.

O presente estudo mostrou uma boa correlação entre os testes. Porém, em relação à concordância, o viés é alto, portanto não podemos substituir um teste pelo outro, pois não há concordância entre os mesmos.

Quando avaliamos diferentes níveis de proteinúria, a correlação não foi favorável. Estudos anteriores sugeriram que essa correlação varia de acordo com diferentes níveis de proteinúria e é pior (ou não existe) para proteinúria > 3500 mg^{9,10 e 11}. Em nossa população, observamos apenas duas pacientes com proteinúria na faixa nefrótica, devido à nefrite lúpica grave refratária (uma delas com evolução para terapia de substituição renal), cujos resultados diferiram bastante entre P/C e coleta de 24 horas. Dessa forma, estas pacientes foram excluídas das análises de correlação e concordância, pois os resultados eram muito discordantes com o restante dos pacientes estudados.

Uma das hipóteses para a fraca concordância é a relação P/C ser uma estimativa não confiável do total da proteína excretada em 24 horas. Pois, o conceito da razão P/C em utilizar a creatinina é eliminar a interferência da concentração urinária. Embora a creatinina na urina esteja positivamente correlacionada com a densidade urinária, ela também é afetada pela massa muscular, ingestão de proteínas animais, exercício extenuante ou uso de certos medicamentos. Além disso, a concentração de creatinina na urina pode ficar muito baixa em uma amostra de urina diluída extrema, dessa forma, o P/C superestima a quantidade diária real de proteína na urina. Pelo contrário, para a urina concentrada, é mais provável que os valores reais da proteinúria sejam subestimados pelo P/C³.

Além disso, os pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, principalmente os com NL, são coortes especiais, pois são predominantemente do sexo feminino, o que pode resultar em baixas taxas de excreção de creatinina urinária. Além disso, esta classe de pacientes apresenta maior probabilidade de manifestar inflamação, o que reduz a albumina sérica por aumento do catabolismo⁶. Devido à ação inflamatória, pequenas alterações nos dois parâmetros resultarão em mudanças acentuadas na proporção e, portanto, é preciso questionar a validade dessa ferramenta em níveis mais altos de excreção protéica.

Uma das limitações deste estudo foi a inclusão de pacientes em uso de ciclosporina A, ciclofosfamida, anti-hipertensivos (Inibidores da enzima conversora de angiotensina e/ou bloqueadores do receptor de angiotensina) ou qualquer medicamento que possa alterar a excreção de albumina ou creatinina¹³, porém isso agrega credibilidade ao uso do P/C na prática clínica de rotina, pois são medicações utilizadas no tratamento do LES.

O número de pacientes também pode ser considerado uma limitação, sendo que uma maior amostra seria de melhor confiabilidade. Além do fato que não foi



realizada a coleta da creatinina urinária de 24 horas, e isto limitou a avaliação de concordância dos testes.

Conclusão

É importante considerar que a proteinúria de 24 horas permanece como o padrão ouro para o diagnóstico de doenças proteinúricas e é o parâmetro mais utilizado em doenças glomerulares.

No entanto, a coleta de urina amostra isolada para determinar a relação P / C tem algumas vantagens em relação à facilidade de coleta, confiabilidade quanto ao seguimento das instruções, precisão e rápido diagnóstico. Dessa forma, a consideramos uma boa opção de exames em subgrupos de indivíduos com mais dificuldade para coletar urina em 24 horas, como crianças, pacientes idosos e pessoas com deficiência intelectual ou quando a coleta é incompatível com as atividades profissionais do paciente, no caso de recusa em realizar esse exame ou sob suspeita de falta de adesão.

Referências

1. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Rev Bras Reumatol*. 2015; 5(1):1–21.
2. Solarzano GT, Silva MVM, Moreira SR, et al. Relação proteína/creatinina na urina versus proteinúria de 24 horas na avaliação da nefrite lúpica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2012; 34 (1): 64-7.
3. Yang C-Y, et al. Diagnostic Accuracy of Urine Protein/Creatinine Ratio Is Influenced by Urine Concentration. *Plosone*. 2015 ; 10(9).
4. Bertsias G, et al. Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 195–205.
5. Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 421–532.
6. Kidney Disease Outcomes Global Improving (KDIGO) clinical practice guidelines for Glomerulonephritis.
7. Birmingham DJ, et al. Spot urine protein/creatinine ratios are unreliable estimates of 24-h proteinuria in most systemic lupus erythematosus nephritis flares. *Kidney Int*. 2007; 72: 865–870.
8. Herbert LA, et al. Random spot urine protein/creatinine ratio is unreliable for estimating 24- hour proteinuria in individual systemic lupus erythematosus nephritis patients. *Nephron Clin Pract*. 2009; 113: 177–182, 2009.
9. Antunes VVH, Veronese FJV, Morales JV. Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinuria in patients with primary glomerulopathies: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 2242–2246.
10. Villafruela JJ, et al. Correlation between protein to creatinine ratio in a single urine sample and daily protein excretion. *Contrib Nephrol*. 1990; 83: 120–123.



11. Lane C, et al. Can spot urine protein/ creatinine ratio replace 24-h urine protein in usual clinical nephrology? *Nephrology (Carlton)*. 2006; 11: 245–249.
12. Matar HE, Peterson P, Sangle S, D'Cruz DP. Correlation of 24-hour urinary protein quantification with spot urine protein: creatinine ratio in lupus nephritis. *Lupus*. 2012; 21: 836-9.
13. Zhan Q, Sun L, Jin L. Spot urine protein/creatinine ratio is unreliable estimate of 24h proteinuria in lupus nephritis when the histological scores of activity index are higher. *Lupus*. 2015; 24: 943-947.
14. Martins, MEG. Coeficiente de correlação amostral. *Revista de Ciência Elementar*. 2014; 2(02):0069.

Recebido em: Sep,18 2023

Aceito em: Jan, 25 2024

