



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE  
CAMPUS CUITÉ-PB  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

JÉSSICA MIRANDA ALBUQUERQUE

**MARCADORES LABORATORIAIS UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DA  
DOENÇA RENAL CRÔNICA**

CUITÉ-PB  
2017

JÉSSICA MIRANDA ALBUQUERQUE

**MARCADORES LABORATORIAIS UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DA  
DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Farmácia, da UFCG, Campus Cuité-PB, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Wylly Araujo de Oliveira

CUITÉ-PB  
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE  
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

A345a      Albuquerque, Jéssica Miranda.

Marcadores laboratoriais utilizados no diagnóstico da doença renal crônica. / Jéssica Miranda Albuquerque. – Cuité: CES, 2017.

41 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2017.

Orientador: Wylly Araújo de Oliveira.

1. Doenças renais crônicas. 2. Diagnóstico. 3. Filtração glomerular. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 616.61

## **TERMO DE APROVAÇÃO**

JÉSSICA MIRANDA ALBUQUERQUE

### **MARCADORES LABORATORIAIS UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel.

Aprovado em: 09/03/2017

#### **BANCA EXAMINADORA**

---

Prof Dr. Wylly Araujo de Oliveira  
Orientador

---

Prof Dr. Wellington Sabino Adriano  
Examinador

---

Profª Dra. Igara Oliveira Lima  
Examinadora

Aos meus pais, por toda dedicação e amor.

## **AGRADECIMENTO**

A Deus, por toda fé, força e coragem que me deu pela oportunidade de crescimento de prosseguir com meus estudos.

À minha família, principalmente, a meus pais, Jeomar Albuquerque e Maria Clara Miranda, pelo amor, apoio e paciência durante toda a minha caminhada.

À minha irmã Amanda Miranda, que me deu força e garra para alcançar os meus objetivos.

A meu orientador Wylly Araujo de Oliveira, por me orientar em todas as etapas do meu trabalho;

Ao meu namorado Pablo, pelo amor e incentivo;

Aos meus professores e amigos que contribuíram , direta e/ou indiretamente, para essa pesquisa.

## RESUMO

**ALBUQUERQUE, J. M. MARCADORES LABORATORIAIS UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA.** 2017. 41f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2017.

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma doença silenciosa, progressiva e incurável que vem recebendo atenção especial nos últimos anos devido sua gravidade e por se tratar de um problema médico e de saúde pública. Este trabalho monográfico tem como objetivo realizar uma pesquisa acerca dos marcadores laboratoriais mais utilizados para um diagnóstico precoce da doença renal crônica. Para tanto, procurou-se caracterizar a doença renal crônica (DRC); discorrer os principais fatores que causam a DRC; analisar e identificar os exames laboratoriais usados no diagnóstico da DRC e identificar as vantagens e desvantagens de cada exame laboratorial. O referencial teórico foi construído trazendo aspectos referentes a anatomia e fisiologia renal; contextualização da doença renal crônica e os marcadores da função renal utilizados no diagnóstico laboratorial. O procedimento metodológico caracterizou-se por uma revisão bibliográfica. Portanto, a pesquisa demonstrou que houve um grande avanço no desenvolvimento de marcadores laboratoriais da DRC nas últimas décadas. Desta forma, a creatinina e a uréia são os marcadores mais utilizados na rotina clínica e laboratorial por serem métodos simples, de baixo custo e disponíveis em qualquer laboratório. Assim, pode-se afirmar que há vários marcadores e métodos utilizados nos laboratórios de análise clínica para avaliação da disfunção renal, embora cada um com suas características peculiares. Enfim, é de fundamental importância o diagnóstico precoce da DRC para retardar e/ou evitar a progressão da doença, a fim de receber o tratamento adequado.

**PALAVRAS CHAVES:** Marcadores Laboratoriais. Doenças Renais Crônicas. Diagnóstico. Filtração Glomerular.

## ABSTRACT

ALBUQUERQUE, J.M. **LABORATORY MARKERS USED IN THE DIAGNOSIS OF KIDNEY RENAL DISEASE**. 2017. 41f. Graduation in Pharmacy - Federal University of Campina Grande, Cuité, 2017.

Chronic Kidney Disease (CKD) is a silent, progressive, and incurable disease that has received special attention in recent years because of its seriousness and because it is a medical and public health problem. This monographic work aims to perform a research about the laboratory markers most used for an early diagnosis of chronic kidney disease. In order to do so, we aimed to characterize chronic kidney disease (CKD); Explain the main factors that cause CKD; Analyze and identify the laboratory tests used in the diagnosis of CKD and identify the advantages and disadvantages of each laboratory examination. The theoretical framework was constructed with aspects related to renal anatomy and physiology; Contextualization of chronic kidney disease and markers of renal function used in laboratory diagnosis. The methodological procedure was characterized by a bibliographic review. Therefore, the research demonstrated that there has been a great advance in the development of laboratory markers of CKD in the last decades. In this way, creatinine and urea are the most commonly used markers in clinical and laboratory routine because they are simple, low cost methods available in any laboratory. Thus, it can be affirmed that there are several markers and methods used in clinical analysis laboratories for evaluation of renal dysfunction, although each with its peculiar characteristics. Finally, the early diagnosis of CKD to delay and / or prevent the progression of the disease in order to receive the appropriate treatment is of fundamental importance.

**KEYWORDS:** Laboratory Markers. Chronic Kidney Diseases. Diagnosis. Glomerular filtration.

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1- Vantagens e Desvantagens da Creatinina

Quadro 2- Vantagens e Desvantagens da Uréia

Quadro 3- Vantagens e Desvantagens da Cistatina C

Quadro 4- Vantagens e Desvantagens da Proteinúria

Quadro 5- Vantagens e Desvantagens da Microalbuminúria

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ADA - Associação Americana de Diabetes

DM- Diabetes Mellitus

DBDRC- Diretrizes Brasileiras de Doenças Renais Crônicas

DRC - Doença Renal Crônica

DTPA - Ácido Dietilenotriaminopentacético

HA- Hipertensão Arterial

IRC - Insuficiência Renal Crônica

NKF-K/DOQI - National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

SBN – Sociedade Brasileira de Nefrologia

RFG- Ritmo de Filtração Glomerular

TGF – Taxa de Filtração Glomerular

TG- Filtração Glomerular

TRS- Terapia Renal Substitutiva

VEC- Volume Extracelular

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	12
2.1 Objetivo Geral .....	12
2.2 Objetivos Específicos .....	12
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	13
<b>4 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	14
<b>4.1 ANATOMIA E FISILOGIA DOS RINS</b> .....	14
<b>4.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA</b> .....	16
4.2.1 Definição da Doença Renal Crônica .....	16
4.2.2 Aspectos Epidemiológicos da Doença Renal Crônica .....	17
4.2.3 Causas da Doença Renal Crônica.....	17
4.2.4 Manifestações Clínicas da DRC .....	20
4.2.5 Classificação da DRC.....	21
<b>4.3 MARCADORES DE FUNÇÃO RENAL UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL</b> .....	22
4.3.1 Avaliação da taxa de filtração glomerular .....	22
4.3.2- Marcadores das Doenças Renais Crônicas .....	24
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	36
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	37

## 1 INTRODUÇÃO

Os rins são órgãos vitais que exercem diversas funções que podem ser caracterizados pela filtração, reabsorção, homeostase, função endocrinológica e metabólica. Assim, a função primordial dos rins é a manutenção da homeostasia, regulando o meio interno predominantemente pela reabsorção de substâncias e íons filtrados nos glomérulos e excreção de outras substâncias (SODRÉ et al., 2007). Por essa razão, segundo ORTIZ et al., 2015, qualquer comprometimento de suas funções deve ser identificado o mais rápido possível, a fim de se evitar complicações severas.

De acordo com a *National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-K/DOQI) e com as Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica (DBDRC), são portadores desta doença os indivíduos que apresentam pelo menos um dos seguintes critérios: filtração glomerular (FG) menor do que 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superfície corporal durante três meses ou mais, com ou sem lesão renal; lesão renal presente por um período de três meses ou mais que se manifesta por anormalidades estruturais ou funcionais dos rins com ou sem diminuição da FG, manifestada por alterações histopatológicas ou por marcadores de lesão renal, (sanguíneo ou urinário), ou por exames de imagem (MARTINEZ et al., 2011).

A doença renal crônica (DRC) vem recebendo atenção especial nos últimos anos devido sua gravidade e por se tratar de um problema médico e de saúde pública. Seu prognóstico é mais grave quando está associada à outra patologia (RODRIGUES; RONCATO, 2016). Assim sendo, o crescimento da população idosa e da prevalência de obesidade levou a um aumento das DRC, com destaque o Diabetes Mellitus (DM) e a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), principais causas de falência renal em todo o mundo (BASTOS et al., 2009).

Dessa forma, o número de pacientes com a DRC vem aumentando de forma significativa no Brasil e no mundo. Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), estima-se que no Brasil, cerca de 10 milhões de pessoas apresentam alguma disfunção renal (SBN, 2016).

A DRC é subdiagnosticada e tratada inadequadamente, resultando na perda de oportunidade para a implementação de prevenção primária, secundária e terciária, em parte devido à falta de conhecimento da definição e classificação dos estágios da doença, bem como

a não utilização de testes simples para o diagnóstico e avaliação funcional da doença (BASTOS et al., 2010).

Assim, o diagnóstico tardio limita as opções de tratamento, direcionando a pessoa à hemodiálise ou transplante, ocasionando impactos negativos no âmbito da qualidade de vida dos indivíduos como também gerando altos custos para o SUS (SILVA et al., 2013).

Portanto, é de grande relevância a detecção precoce da DRC por meio de marcadores laboratoriais, pois eles visam analisar a condição dos rins e observar alterações na taxa de filtração glomerular para direcionar o tratamento (CRUZ et al., 2012). Assim sendo, os marcadores renais irão colaborar com o diagnóstico, estabelecer um prognóstico e ajudar o profissional a traçar um plano terapêutico para o paciente. Vale mencionar que é de suma importância o médico ter conhecimento sobre a DRC para que possa diagnosticar e tratar precocemente a doença renal, assim como evitar ou retardar a progressão para estágios terminais (GUSSO; LOPES, 2012).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

- ✓ Realizar uma pesquisa acerca dos marcadores laboratoriais mais utilizados para um diagnóstico precoce da doença renal crônica.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- ✓ Caracterizar a doença renal crônica (DRC);
- ✓ Discorrer os principais fatores que causam a DRC;
- ✓ Analisar e identificar os exames laboratoriais usados no diagnóstico da DRC;
- ✓ Identificar as vantagens e desvantagens de cada exame laboratorial no diagnóstico e acompanhamento dessa doença.

### 3 METODOLOGIA

O trabalho trata-se de uma pesquisa bibliográfica. Fonseca, (2002) define a pesquisa bibliográfica como:

A pesquisa bibliográfica é feita a partir do levantamento de referências teóricas já analisadas, e publicadas por meios escritos e eletrônicos, como livros, artigos científicos, páginas de web sites. Qualquer trabalho científico inicia-se com uma pesquisa bibliográfica, que permite ao pesquisador conhecer o que já se estudou sobre o assunto. Existem, porém pesquisas científicas que se baseiam unicamente na pesquisa bibliográfica, procurando referências teóricas publicadas com o objetivo de recolher informações ou conhecimentos prévios sobre o problema a respeito do qual se procura a resposta (FONSECA, 2002, p. 32).

Assim, para a realização deste estudo foram utilizados como fonte de pesquisa dados encontrados em livros, periódicos, monografias disponíveis na Web e artigos científicos nacionais e internacionais, com uma busca nas bases de dados como, *PubMed*, *Scielo*, *Lilacs* e Google acadêmico com data de publicação a partir do ano de 2000.

Para a busca utilizou as palavras chaves: doença renal crônica, marcadores laboratoriais, diagnóstico, filtração glomerular.

## 4 REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA RENAL

O sistema urinário é formado por dois rins, dois ureteres, uma bexiga e uma uretra. Portanto, os rins são órgãos pares, de coloração marron-avermelhado, com a forma de um grão de feijão, cobertos por uma membrana fibromuscular fina e brilhante chamada de cápsula renal. Estão localizados paralelamente à coluna vertebral, sendo que o rim direito é ligeiramente mais baixo do que o esquerdo, porque o fígado ocupa um espaço considerável, no lado direito, acima do rim (FERMI, 2010).

O rim normal de um adulto mede entre 10 a 12 cm de comprimento, 5 a 7,5 cm de largura e 2,5 a 3 cm de espessura, pesando entre 125 e 170 gramas, no homem, e 115 e 155 gramas na mulher. Com o envelhecimento, há uma redução do peso normal. Em recém-nascido esse peso varia de 13 a 44 gramas. A variação do tamanho e do peso dos rins está relacionada com a superfície corporal do indivíduo, não sendo influenciado, por sexo, idade ou raça, quando se considera o tipo de constituição corporal. Portanto, os rins são envolvidos por três camadas de tecido: cápsula renal (fibrosa), a cápsula adiposa e a fáscia renal. A porção renal imediatamente abaixo da camada fibrosa é chamada de córtex renal. Nela localizam os néfrons. A porção central dos rins, situada internamente ao córtex, é denominada medula renal e apresenta várias pirâmides renais. Estas são agrupamentos de ductos que coletam a urina formada nos néfrons. Portanto, os néfrons são as unidades funcionais dos rins e cada néfron consiste em duas partes: um corpúsculo renal, no qual o plasma sanguíneo é filtrado; e um túbulo renal, no qual passa o líquido filtrado. Os dois componentes de um corpúsculo renal são o glomérulo e a cápsula glomerular (de Bowman). O plasma sanguíneo é filtrado na cápsula glomerular e em seguida o líquido filtrado passa para o túbulo renal. (FERMI, 2010; RIELLA; MARTINS, 2013; TORTORA; DERRICKSON, 2013).

Para os rins desempenhar suas funções, os rins contam com três processos fisiológicos distintos que ocorrem em regiões específicas dos néfrons e dos ductos coletores: filtração glomerular que ocorre no corpúsculo renal; secreção tubular e reabsorção tubular que ocorrem em toda a extensão do túbulo renal e do ducto coletor (MARTINI et al., 2014).

Os rins são órgãos essenciais e vitais para eliminar os catabólitos produzidos diariamente pelo metabolismo; regular a homeostase hidreletrolítica, incluindo o cálcio, o fósforo, o magnésio e o equilíbrio ácido-básico; manter constante o volume extracelular; regular a pressão arterial sistêmica; sintetizar hormônios como, por exemplo, a eritropoetina e

a forma ativa da vitamina D; e degradar peptídeos circulantes como a insulina. Assim sendo, todas essas funções são realizadas de um trabalho integrado de diversas unidades funcionais denominadas de néfrons (BARROS et al., 2006).

## 4.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC)

### 4.2.1 DEFINIÇÃO

Segundo LERMA et al., (2011), a *National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-K/DOQI) definiu a doença renal crônica (DRC) como:

Lesão renal por três meses ou mais, definida por anormalidades estruturais ou funcionais dos rins com ou sem aumento da TFG, manifestada por anormalidades patológicas ou marcadores de lesão renal, incluindo anormalidades na composição do sangue ou da urina ou em exames de imagem; ou  $TFG \leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> durante três meses ou mais, com ou sem marcadores de lesão renal (LERMA et al., 2011,p.149).

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome clínica decorrente de uma lesão renal que progride no decorrer de vários meses a anos. Sua nomenclatura tem apresentado uma variação considerável, pois diversos termos têm sido empregados como sinônimos de DRC, entre os quais falência renal crônica e insuficiência renal crônica (IRC). Para facilitar a comunicação e o entendimento entre prestadores de assistência, pacientes, pesquisadores e gestores de saúde, o *National Kidney Foundation (NKF), Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) Advisory Board* recomendou a adoção da denominação “doença renal crônica (DRC)” como termo-padrão ( DURVASULA ; HIMMELFARB, 2011).

Assim, o termo insuficiência renal crônica (IRC) foi substituído pelo termo doença renal crônica (DRC), que designa tanto condições nas quais há perda insidiosa da função renal, quanto condições nas quais há lesão renal com função ainda preservada. Diversas doenças sistêmicas e primárias renais culminam em agressão lenta do parênquima renal, o qual acaba sendo substituída por tecido fibroso, lesão esta irreversível (TITAN, 2013).

A doença renal crônica (DRC) é a perda gradual e irreversível da função renal. No início, quando a função renal apresenta-se comprometida, o paciente não apresenta sintomas. A uréia plasmática eleva-se, mas ainda pode permanecer dentro dos parâmetros de normalidade. Assim sendo, a creatinina plasmática é o melhor indicador da função renal, porque sofre pouca influência da ingestão protéica (FERMI, 2010).

Enfim, a doença renal ocorre quando os rins se tornam incapazes de executar as funções excretórias necessárias para manter a homeostase. Quando a filtração renal se torna mais lenta por qualquer razão, a produção de urina diminui com a persistência da diminuição, aparecem os sintomas da DRC já que água, íons e resíduos metabólicos ficam retidos.

Geralmente o indivíduo fica hipertenso, desenvolve anemia, em razão de declínio na produção de eritropoetina e problemas no sistema nervoso central pode provocar insônia, convulsão, delírio e até coma (MARTINI et al., 2014).

Dessa forma, a gravidade da DRC é definida pela TFG que pode encontrar-se reduzida mesmo antes do início dos sintomas, sendo considerada a melhor medida geral da função dos rins, pois informa a capacidade de eliminar substâncias em um volume de sangue que é completamente depurado em uma unidade de tempo. No curso das doenças renais progressivas observa-se uma diminuição da TFG como consequência da redução do número total de néfrons ou redução por néfron, decorrente das alterações na hemodinâmica glomerular (BASTOS et al., 2011).

#### **4.2.2 ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS DA DRC**

Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), estima-se que no Brasil, cerca de 10 milhões de pessoas apresentam alguma disfunção renal. Assim, a prevalência de DRC é de 50/100.000 habitantes, inferior ao que é visto nos Estados Unidos (110/100.000) e no Japão (205/100.000), o que sugere que seja uma doença subdiagnosticada no Brasil. Portanto, a incidência da disflução ao redor do mundo, cresce cerca de 10% ao ano e a prevalência vem aumentando em torno de 8% para pessoas acima de 30 anos e 28% a 46% em indivíduos acima de 64 anos. Dessa forma, relata que as principais causas de perda da função renal são a hipertensão arterial (35% das causas), diabetes mellitus (28,5%) seguidas das glomerulonefrites (11,5%). Contudo, o número total estimado de pacientes em tratamento de diálise no país é de 112.682, sendo 1.464 crianças (SBN, 2016; SESSO et al., 2016).

#### **4.2.3 CAUSAS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Existem diversos fatores que podem causar comprometimento na função renal. Assim sendo, o Ministério da Saúde cita as pessoas em risco para desenvolver a DRC (BRASIL, 2014):

a) Pessoas com DM (tipo 1 ou tipo 2): o diagnóstico do diabetes deve ser realizado de acordo com o nível sérico da glicemia de jejum acima de 126 mg/dL, ou acima de 200 mg/dL 2 horas após a ingestão de 75g de glicose, ou qualquer valor de hiperglicemia, na presença de sintomas clássicos, como poliúria, polidipsia ou polifagia;

- b) Pessoas com HAS, definida como valores de pressão arterial acima de 140/90 mmHg em duas medidas com um intervalo de 1 a 2 semanas;
- c) Idosos;
- d) Portadores de obesidade (índice de massa corporal (IMC)  $> 30 \text{ Kg/m}^2$ );
- e) Histórico de doença do aparelho circulatório (doença coronariana, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, insuficiência cardíaca);
- f) Histórico de DRC na família;
- g) Tabagismo;
- h) Uso de agentes nefrotóxicos.

Assim, segundo as pesquisas, a DRC é causada por diversas enfermidades cujo agravamento se dá de maneira progressiva que se não tratada poderá levar a morte. Portanto, dentre as principais doenças que causam a DRC serão discutidas a seguir:

#### ✓ **HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS)**

A hipertensão arterial (HA) é definida como uma pressão sistólica de 140 mmHg ou superior ou uma pressão diastólica de 90 mmHg ou superior. A elevação da pressão arterial é fator de risco para a doença renal crônica e sua incidência aumenta à medida que a população envelhece e engorda (RIELLA, 2013).

O aumento da pressão arterial por muitos anos leva à hipertensão dos capilares glomerulares, causando hiperfiltração, que acaba levando à lesão glomerular com aumento da permeabilidade glomerular, resultando no surgimento de proteinúria. Esse aumento de proteínas estimula a proliferação de células mesangiais e causa glomerulosclerose. A esclerose glomerular reduz ainda mais a quantidade de néfrons funcionantes e, conseqüentemente, ocorre redução de massa renal, que, ao longo do tempo, pode progredir para DRC terminal (FERMI, 2010).

Portanto, a prevalência de HA, devido a detecção da doença renal, aumenta progressivamente à medida que a função renal vai deteriorando, de tal maneira que na fase terminal ou dialítica de DRC a quase totalidade dos nefropatas é hipertensa (BORTOLOTTI, 2008).

O manuseio deficiente do sódio e do volume extracelular (VEC), como consequência da insuficiência renal, tem sido apontado como o principal mecanismo fisiopatológico da HA em indivíduos com tal característica clínica. Contudo, outros mecanismos podem estar envolvidos, tais como maior produção de vasoconstritores, como a angiotensina II,

diminuição de vasodilatadores, como as prostaglandinas, e alterações na função endotelial com síntese prejudicada do óxido nítrico (BORTOLOTTI, 2008; BRANDÃO et al., 2012).

### ✓ **DIABETES MELLITUS (DM)**

O Diabetes Mellitus é a causa mais frequente de DRC no mundo e já é a segunda causa mais comum entre os pacientes em diálise no Brasil. Apesar de o acometimento renal ser frequente nos portadores de DM, nem todas as pessoas diabéticas desenvolvem complicação renal mais grave. Portanto, o controle da glicemia, de microalbuminúria ou proteinúria, pressão arterial e dos lipídeos séricos, estilo de vida saudável, sem uso de fumo ou álcool, e a prática de educação física regular pode modificar favoravelmente a evolução natural da nefropatia diabética (CUPARRI, 2009).

Portanto, a fisiopatologia da doença renal diabética é complexa, abrangendo fatores hemodinâmicos, concentração plasmática dos produtos finais de glicolização avançada e disfunção endotelial entre outros. O controle glicêmico nesses pacientes é um desafio, pois envolve orientação dietética complexa, aderência medicamentosa e limitação no uso dos hipoglicemiantes orais, particularmente nos estágios mais avançados da DRC (4 e 5). Recomenda-se manter a hemoglobina glicosilada em níveis <7,0% e a glicemia pós-prandial <140 mg/DL (BASTOS et al., 2010).

Assim, a nefropatia diabética (ND) é uma das complicações mais graves do diabetes mellitus (DM). Seu curso é lento e silencioso e os primeiros sinais laboratoriais costumam aparecer entre 10 e 15 anos após o início do estado hiperglicêmico. A DR no diabetes tipo 1 e tipo 2 é igual, compartilhando mecanismos fisiopatológicos, evolução e tratamento. Entre os principais fatores de risco de progressão da doença estão controle glicêmico ruim e a presença de hipertensão arterial. Assim, uma vez instalada e se não tratada, a doença tende a ter um curso progressivo, levando a piora progressiva da função renal, com necessidade eventual de terapia renal substitutiva (TRS) (TITAN, 2013). Portanto, o tratamento precoce do diabetes, que se concentra em um controle rígido da glicemia e na prevenção da pressão arterial, pode prolongar o início da DRC (BISHOP et al., 2010).

#### 4.2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A população brasileira tem pouco acesso às informações básicas de saúde, principalmente em se tratando da DRC. Assim, essa falta de informação implica o desconhecimento dos sinais e/ou sintomas da DRC, como também dos fatores de risco e de medidas preventivas (CRUZ et al., 2012).

Portanto, as manifestações clínicas da DRC são inespecíficas e podem, dessa forma, confundir com outras doenças. Dessa forma, o médico deve manter um alto índice de suspeita na avaliação de pacientes com sintomas vagos ou inespecíficos, uma vez que os sintomas da DRC geralmente são mínimos ou ausentes até que a TFG seja  $< 30$  mL/min, Assim, os sinais e sintomas da DRC, segundo SCHMITZ, (2012), são:

**Geral:** Fadiga generalizada, fraqueza e letargia. Em casos avançados, é evidente significativa perda muscular, presumivelmente pela des nutrição calórico proteica.

**Pele:** Prurido, palidez (da anemia) e petéquias (do sangramento). Névoa urêmica é um achado específico, mas raro (refletindo depósitos cristalizados de ácido úrico e ureia na pele. A maioria dos pacientes é diagnosticada antes do aparecimento da névoa urêmica.

**Gastrintestinal:** Anorexia, náusea e vômitos. Disgeusia (distorção do paladar) é um sintoma relativa mente tardio, mas específico de DRC.

**Neurológico:** Manifestações do sistema nervoso central e periférico, incluindo insônia, irritabilidade, parestesias, confusão, asterixis, convulsões e status mental diminuído (a maioria são achados tardios e se correlaciona com o acúmulo de escórias endógenas).

**Cardiovascular:** Dispnéia (da retenção hídrica e congestão pulmonar), edema periférico e pericardite (com ou sem tamponamento). Atrito pericárdico pode ser audível.

Portanto, nas fases iniciais da DRC, as manifestações clínicas e laboratoriais são mínimas ou podem estar ausentes. À medida que ocorre progressão da insuficiência renal, as consequências metabólicas do estado urêmico começam a manifestar, comprometendo praticamente todos os sistemas do organismo: cardiovascular, gastrintestinal, hematopoiético, imune, nervoso e endócrino. Contudo, estas manifestações clínicas, em geral, estão associadas com alterações laboratoriais (BARROS et al., 2006).

#### 4.2.5 CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA RENAL

A necessidade de identificar e tratar a DRC precocemente fez com que, em 2002, a *National Kidney Foundation*, publicasse uma classificação e diretrizes de atendimento clínico para a DRC. Tal classificação se baseia na filtração glomerular (BARROS et al., 2006; CRUZ et al., 2012; LONGO et al., 2013):

**Estágio 0:** Nesta fase existe alguma possibilidade de se impedir que o paciente desenvolva a DRC. Assim, é importante que os pacientes considerados de risco para desenvolverem DRC sejam identificados, avaliados e tratados. São eles: hipertensos, diabéticos e familiares de portadores de DRC. Portanto, a TFG é > que 90 mL/min.

**Estágio 1:** Corresponde à fase na qual a FG ainda está normal, mas o paciente apresenta algum marcador de comprometimento da função renal (p. ex., proteinúria). Nesta fase, se instituído tratamento adequado, o benefício é enorme. Certamente ocorrerá retardo significativo da progressão da doença, podendo até mesmo não haver progressão.

**Estágio 2:** Ocorre discreto comprometimento da função renal. Não há sintomas clínicos e a maioria dos exames laboratoriais ainda está normal. O tratamento adequado pode retardar significativamente a evolução da DRC. Assim, a TFG está em torno de 60 a 89 mL/min.

**Estágio 3:** Os sinais e sintomas da uremia praticamente inexistem, e as alterações laboratoriais são mais acentuadas. O tratamento adequado diminui o ritmo de progressão da doença e evita as complicações da uremia. A TFG está entre 30 a 59 mL/min.

**Estágio 4:** Nessa fase, o paciente apresenta sinais e sintomas de uremia, sendo os mais frequentes HAS, edema, fraqueza, náuseas e vômitos. Os exames laboratoriais também se encontram bastante alterados. Desta forma, a TFG está entre 15 a 29 mL/min.

**Estágio 5:** Nessa fase de IRC os rins não conseguem controlar o meio interno e o paciente é sintomático. Indicação do início da terapia renal substitutiva (TRS). Os exames laboratoriais apresentam alterações acentuadas. Assim, a TFG está < 15 mL/min glomerular (BARROS et al., 2006; CRUZ et al., 2012 ; LONGO et al., 2013).

Portanto, a DRC foi reconhecida e classificada nos estágios 3, 4 e 5, segundo as diretrizes propostas pelo K/DOQI (2002), ou seja, pessoas que apresentam FG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> em dois ou mais registros, em intervalo igual ou superior a três meses são considerados portadores de DRC (BASTOS et al., 2009).

### **4.3 MARCADORES DE FUNÇÃO RENAL UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

#### **4.3.1- AVALIAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR**

A avaliação da função renal é importante para o diagnóstico e tratamento das doenças renais, sejam agudas ou crônicas. Para isso, precisa-se de marcadores que forneçam informações precoces e eficazes sobre eventuais perdas de função renal (PRATES, 2007).

Assim sendo, a taxa de filtração glomerular (TFG) é definida segundo RHODEN, 2009, como:

A capacidade renal de depurar uma substância a partir do sangue e é expressa como o volume de plasma que pode ser completamente depurado na unidade de tempo. Em indivíduos normais, ela varia de 150 a 250 L/24h ou de 100 a 120 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de superfície corporal ( RHODEN, 2009, p.23).

Portanto, a TFG diminui progressivamente ao longo do tempo na maioria das doenças renais, se associando com complicações tais como hipertensão arterial, anemia, desnutrição, doença óssea, neuropatia, declínio funcional e do bem-estar e, nos estágios mais avançados da DRC, é um dos parâmetros utilizados para indicação da terapia renal substitutiva (BASTOS et al., 2007).

Dessa forma, a TFG é uma das ferramentas essenciais para analisar a função renal e no estadiamento da Doença Renal Crônica (DRC), sendo também um indicador do número de néfrons funcionais. Assim, como medida fisiológica, a TFG já provou ser o marcador mais sensível e específico na função renal (SODRÈ et al., 2007).

Vale frisar que verificar a função renal através dos marcadores é muito importante tanto para fazer o diagnóstico como para o tratamento das disfunções renais, como também para administrar doses adequadas de medicamentos, definir prognóstico, interpretar possíveis sintomas urêmicos e tomar decisão quanto a terapia renal substituta. Dessa forma, a avaliação do ritmo de filtração glomerular é vista como o melhor marcador de função renal em indivíduos saudáveis ou doentes (KIRSZTAJN, 2007).

Assim, as principais características para que um marcador seja eficaz para a medida da FG, é que a produção seja constante, seja livremente filtrado, sem ligação a proteínas, sem reabsorção nem secreção tubular, sem eliminação extra-renal, dispondo de ensaio acurado e reprodutível, sem interferência de outros componentes, de baixo custo, sendo o mais próximo possível dos valores reais de FG do plasma (PRATES et al., 2007).

É importante ressaltar que os métodos laboratoriais utilizados para avaliar a filtração renal dependem da determinação da depuração de produtos do sangue, em geral uréia e creatinina, elas se acumulam quando os rins começam a falhar. Assim, a velocidade de remoção ou retirada da creatinina e uréia do sangue para a urina é chamada depuração. A determinação da depuração é utilizada para estimar a TFG (BISHOP et al., 2010).

Portanto, na clínica médica e laboratorial utilizam-se alguns marcadores para avaliar a condição dos rins, dentre eles destacam-se: o teste de filtração glomerular, creatinina, uréia, cistatina C, proteinúria, microalbuminúria, além do dismorfismo eritrocitário e proteínas ligadas ao ácido graxo e outros marcadores com suas vantagens e desvantagens (BASTOS, 2011).

### 4.3.2- MARCADORES DAS DOENÇAS RENAIIS CRÔNICAS

#### ✓ CREATININA

A creatinina é sintetizada a partir da glicina e do grupo guanidina da arginina, mais um grupometila da S-adenosilmetionina. (ABRAHAMS, 2004; HAWASLI et al., 2003). É um produto do metabolismo da creatina e fosfocreatina musculares. Após sua liberação pelo músculo, a creatinina é excretada exclusivamente pelo rim. É uma substância cuja taxa de produção e liberação é constante e dependente da ingestão e do catabolismo de proteínas. Ela tem peso molecular de 113 Da, por isso é livremente filtrada pelos glomérulos. Não sofre reabsorção pelos túbulos renais, sendo apenas uma pequena quantidade secretada (15%) ao nível tubular, diante de concentração sérica elevada (KIRSZTAJN, 2007; RIELLA, 2010; BISHOP, 2010; MCPHERSON; PINCUS, 2012).

Assim, a capacidade dos rins depurarem os solutos a partir do plasma chama-se *clearance* renal. O principal exame do *clearance* renal é a coleta de urina de 24 horas, com isso é possível avaliar se o rim realiza a função excretora. O *clearance* renal depende de diversos fatores: com que rapidez a substância é filtrada através do glomérulo, quanto dela é reabsorvido ao longo dos túbulos e quanto é secretado ao longo destes. Pode ser medido o *clearance* de qualquer substancia, mas nesse caso à medida que é particularmente útil é o *clearance* de creatinina (SMELTZER et al., 2009).

O *clearance* de creatinina é um dos marcadores mais usados na avaliação da função renal. Ele pode ser dosado diretamente com uma amostra de sangue e outra de urina em 24 horas consecutivas, aplicando-se a fórmula  $TFG = (\text{concentração urinária} \times \text{volume}) / \text{concentração plasmática}$ . Portanto, a fim de evitar a coleta de urina por 24 horas e algumas interferências na sua concentração e determinação, algumas fórmulas que estimam a TFG foram desenvolvidas. Entre as mais utilizadas estão a MDRD derivada do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* que inclui variáveis como idade, peso, gênero e raça e a fórmula de *Cockcroft-Gault* que utiliza o *clearance* de creatinina (SODRÉ, 2007; KIRSZTAJN, 2011).

As equações utilizadas para estimar a filtração glomerular, segundo SODRÉ, (2007), são apresentadas a seguir:

#### 1) Cockcroft-Gault

Depuração de creatinina =  $[(140 - \text{idade}) \times \text{peso}] / \text{creatinina sérica} \times 72$  (x 0,85 para mulheres)

#### 2) MDRD (Fórmula completa)

RFG =  $170 \times \text{creatinina s\u00e9rica}^{-0,999} \times \text{idade}^{-0,176} \times \text{BUN}^{-0,170} \times \text{albumina s\u00e9rica}^{0,318} \times 0,762$  (se mulher)  $\times 1,18$  (se afroamericano)

### 3) MDRD (F\u00f3rmula simplificada)

RFG =  $186 \times \text{creatinina s\u00e9rica}^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203} \times 0,742$  (se mulher)  $\times 1,212$  (se afroamericano)

Os n\u00edveis s\u00e9ricos diferem entre homens, mulheres e crian\u00e7as e podem aumentar com uma maior ingest\u00e3o de carne, creatina ou mesmo esfor\u00e7o muscular excessivo. Tamb\u00e9m o inverso pode ocorrer em pacientes amputados, com menor massa muscular ou paciente com doen\u00e7a muscular, onde os n\u00edveis de creatinina tendem a diminuir (SALGADO, 2009).

Existem outros fatores que podem elevar os n\u00edveis de creatinina no sangue como, a ingesta de medicamentos, por exemplo: trimetoprim, cimetidina, probenecid, amiloride, espironolactona, triamtereno, que s\u00e3o c\u00e1tions que competem com a creatinina e inibem sua secre\u00e7\u00e3o tubular. Outras subst\u00e2ncias, por serem crom\u00f3genas, elevam em at\u00e9 20% os n\u00edveis de creatinina por interfer\u00eancia em alguns testes de dosagem que se baseiam em colorimetria (RIELLA, 2010).

Portanto, a quantidade de creatinina excretada varia tamb\u00e9m em fun\u00e7\u00e3o da massa muscular, isto \u00e9, quanto maior a massa muscular, maior a excre\u00e7\u00e3o. Os valores normais da concentra\u00e7\u00e3o s\u00e9rica de creatinina s\u00e3o  $< 1,3$  mg/dl nos homens e  $< 1$  mg/dl nas mulheres. Valores de  $1,3$  a  $1,9$  g/dl nos homens e de  $1$  a  $1,9$  mg/dl nas mulheres s\u00e3o indicativos de insufici\u00eancia renal leve; nos dois sexos, valores de  $2$  a  $4$  mg/dl, caracterizam insufici\u00eancia renal moderada e valores  $> 4$  mg/dl nos dois sexos, constituem insufici\u00eancia renal grave (LEHNINGER, 2002).

Vale ressaltar que h\u00e1 dois grandes grupos de m\u00e9todos que s\u00e3o atualmente utilizados para se dosar a creatinina: os baseados na rea\u00e7\u00e3o com o picrato alcalino (rea\u00e7\u00e3o de Jaff\u00e9), colorim\u00e9tricos e automatizados, e os que fazem uso de enzimas cujo substrato espec\u00edfico, \u00e9 a creatinina. Estes \u00faltimos tendem a fornecer resultados ligeiramente inferiores aos fornecidos pelos m\u00e9todos colorim\u00e9tricos (BARROS et al., 2006). Portanto, o m\u00e9todo de Jaff\u00e9 sofre interfer\u00eancias bem conhecidas, quais sejam: *in vitro*, a interfer\u00eancia positiva de cefalosporinas e corpos cet\u00f4nicos e negativa da bilirrubina. J\u00e1 os m\u00e9todos enzim\u00e1ticos sofrem interfer\u00eancia, *in vitro*, de N-acetilciste\u00edna e dipirona (KIRSZTAJN, 2007).

Assim, segundo o estudo de FERMI, (2010), o exame avalia a quantidade de creatinina excretada na urina por unidade de tempo, seguindo a f\u00f3rmula:

$$\left[ (\text{creatinina urin\u00e1ria} \times \text{volume urin\u00e1rio}) \right] / \text{creatinina plasm\u00e1tica} \times \text{tempo (em minutos)}$$

Assim, o resultado é fornecido em ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ajustado à superfície corpórea do indivíduo. O valor normal encontra-se entre 90 e 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Vale frisar que esse marcador tem a seu favor o fato de ser realizado em todo e qualquer laboratório clínico, com precisão e custo adequado (KIRSZTAJN, 2007).

Quadro 1: Vantagens e Desvantagens da Creatinina

MARCADOR	AUTORES (ANO)	VANTAGENS	DESVANTAGENS
CREATININA	KIRSZTAJN, (2009) GABRIEL et al., (2011) ORTIZ et al., (2015)	Baixo custo e de fácil execução laboratorial.	A concentração é influenciada pela idade, sexo, massa muscular.
	BASTOS et al., (2006) KIRSZTAJN, (2009) ORTIZ et al., (2015)	Filtrada livremente pelos rins, não é reabsorvida nos túbulos renais;  Taxa de produção da creatinina é relativamente constante.	A concentração plasmática e urinária sofre interferência devido à pequena secreção, à massa muscular e ao nível de hidratação;  É um marcador que se eleva tardiamente no sangue de pacientes com DRC.
	PRATES et al., (2007) KIRSZTAJN, (2009)	-Taxa de produção constante.	Sofre secreção tubular;  Pouco sensível na detecção de pequenos decréscimos a FG.

## ✓ URÉIA

A uréia é outro marcador importante na avaliação renal. É sintetizada no fígado a partir de CO<sub>2</sub> e da amônia que se origina da desaminação de aminoácidos nas reações do ciclo da uréia. É o principal produto de excreção do metabolismo das proteínas. Em seguida à síntese no fígado, a uréia é transportada pelo sangue até o rim, onde é rapidamente filtrada do plasma pelo glomérulo. Grande parte da uréia no filtrado glomerular é excretada na urina, embora até 40% seja reabsorvida por difusão passiva durante a passagem do filtrado através dos túbulos renais. (BISHOP et al., 2010).

Assim, grande quantidade da uréia reabsorvida depende da taxa de fluxo urinário e do grau de hidratação. Contudo esse marcador não é produzido constantemente durante o dia e a sua concentração sanguínea pode variar com a ingestão protéica, sangramento gastrointestinal e o uso de certos medicamentos (BASTOS, 2011).

Portanto, na clínica médica e laboratorial a principal utilidade da uréia está na determinação em conjunto com a creatinina. A razão uréia sérica/creatinina sérica pode indicar vários tipos de doenças (SODRÉ et al., 2007).

Assim, a concentração plasmática muito alta da uréia acompanhada de insuficiência renal (IR) é chamada uremia ou síndrome urêmica. Essa síndrome pode levar ao óbito caso o paciente não seja tratada por diálise ou transplante. Desta forma, as causas renais de uréia elevada são: insuficiência renal aguda e crônica, nefrite glomerular, necrose tubular e outras doenças renais (BISHOP et al., 2010).

A metodologia laboratorial mais utilizada para a dosagem desse marcador baseia-se em métodos enzimáticos colorimétricos. A maioria desses métodos emprega uma enzima que degrada a uréia e outra enzima acoplada que usa a amônia com substrato. Então, é nessa fase que há o monitoramento da variação cromática para a determinação dos valores de uréia. Os métodos de química seca também utilizam a uréase. Poucos interferentes analíticos foram encontrados na determinação da uréia (SODRÉ et al., 2007).

A dosagem da uréia é muito utilizada nos laboratórios para a identificação da DRC mesmo com as influências extrínsecas. Portanto, sua precisão é baixa, quando se destina à avaliação do TFG, uma vez que não tem um ritmo de produção estável, sofre reabsorção tubular e seu nível sérico é altamente dependente da alimentação do indivíduo e do catabolismo protéico (KIRSZTAJN, 2009).

É importante frisar que, quando a filtração glomerular encontra-se reduzida devido a DRC, há retenção de uréia que será detectada em níveis elevados no soro do paciente (MOTTA, 2003; BASTOS, 2011; KIRSZTAJN; BASTOS; ADRIOLO, 2011).

Quadro 2: Vantagens e Desvantagens da Uréia

MARCADOR	AUTORES (ANO)	VANTAGENS	DESVANTAGENS
URÉIA	SODRÉ et al., (2007)	Filtrada livremente pelo glomérulo renal;	Fraco predispor da taxa de filtração glomerular;
	PRATES et al., (2007 )	Não é reabsorvida, nem secretada ativamente.	Seus valores podem ser mudados pela dieta, taxa de produção hepática.
	BASTOS, (2011)		Sofrem a influência de uma série de fatores na sua produção: massa, muscular e ingestão de proteínas  Produção variável.  São vulneráveis a terapia com corticosteróides, hemorragia gastrointestinal.

## ✓ CISTATINA C

As proteínas de baixo peso molecular, como a  $\beta 2$ -microglobulina, a  $\alpha 1$ -microglobulina e a cistatina C, têm sido consideradas como marcadores endógenos da TFG. Assim, a cistatina C, tem recebido muita atenção nos últimos anos e parece ser uma alternativa promissora para substituir a creatinina sérica (GRUBB, 2000).

A cistatina C é sintetizada e secretada de forma constante por todas as células nucleadas e a sua metabolização ocorre nos rins. Ela pertence à família dos inibidores da cisteína proteases que são enzimas envolvidas em processos patológicos como estados de inflamação, doenças neurológicas, invasão tumoral e formação de metástases. Sabe-se que esse marcador tem como função inibir as proteases da cisteína quando estas vertem dos lisossomos das células doentes ou rompidas preservando o tecido conjuntivo (OKAY, 2002).

Portanto, como marcador laboratorial para avaliação da filtração glomerular, a cistatina C tem características que facilitam a filtração através da membrana glomerular, são elas: pequeno tamanho e o alto ponto isoelétrico de 9,3 (NERI, 2010).

Assim, esse marcador é livremente filtrado pelos glomérulos renais devido ao seu baixo peso molecular, quase que totalmente reabsorvido e catabolizado nos túbulos proximais e não sofre interferência de outras proteínas de baixo peso molecular. A quantidade de cistatina C produzida pelo organismo é constante, estando à concentração periférica na dependência exclusiva do ritmo de filtração glomerular tornando um marcador diferente (BISHOP, 2010; RODRIGUES & ROCATTO, 2016).

Portanto, os níveis séricos da cistatina C não são afetados pela massa muscular ou dieta e alteram-se muito pouco com a idade ou sexo, sendo a coleta de uma única amostra de sangue suficiente para avaliação da função glomerular. É considerada mais sensível do que a creatinina, uma vez que identifica alterações na filtração mais precocemente, comparada com as outras substâncias (KIRSZTAJN, 2011).

Apesar da medida da cistatina C como marcador de filtração glomerular ser um método bastante promissor, já há evidência a partir de estudo em humano da interferência em situações clínicas. Assim, um dos fatores que pode causar interferência na atuação sobre a cistatina C são os corticóides, os hipertireoidismos e em pacientes neoplásicos (CAMARGO, 2011; BASTOS, 2006).

Vale ressaltar que o primeiro ensaio laboratorial para dosagem de cistatina C foi em 1979, que utilizou radioimunoensaio. A partir desta data, outros métodos radiométricos, ensaios fluorimétricos e imunoquímicos foram desenvolvidos. Atualmente, considera-se a

metodologia mais adequada para rotinas laboratoriais, imunoenaios homogêneos automatizados, que utilizam partículas de látex ou poliestireno ligadas a anticorpos monoclonais específicos contra cistatina C (SODRÉ et al., 2007).

Vale ressaltar que no Brasil, esse marcador não está disponível na maioria dos serviços laboratoriais e seu custo ainda é elevado. O seu nível sérico não difere de forma expressiva entre crianças, mulheres e homens adultos (GABRIEL et al., 2011).

Quadro 3: Vantagens e Desvantagens da Cistatina C

MARCADOR	AUTORES(ANO)	VANTAGENS	DESVANTAGENS
<b>CISTATINA C</b>	KIRSZTAJN, (2009) BISHOP, (2010) GABRIEL et al., (2011) RODRIGUES & ROCATTO, (2016)	Filtrada livremente pelo glomérulo renal;  Não sofre interferência de outras proteínas de baixo peso molecular.	Alto custo.
	BASTOS et al., (2006)  CAMARGO, (2011)	Marcador confiável da filtração glomerular;  Nível plasmático não sofrer variações e seu ritmo de síntese é constante;  A concentração independe da idade, sexo, peso, massa muscular.	Ocorre interferência em situações cínicas de hipertireoidismo, no uso de glicocorticóides e em pacientes de neoplasias.

## ✓ PROTEINÚRIA

A presença de proteinúria é um achado indicativo de comprometimento renal. Está presente no estágio inicial da doença renal antes do comprometimento da função poder ser detectado. A perda de função renal é diretamente relacionada à quantidade de proteinúria e, quando associada à hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus, agrava o prognóstico da doença renal. Atualmente, tem sido também apontada como possível marcador de doença cardiovascular (MENDES; BREGMAN, 2010).

Portanto, uma quantidade de até 150 mg de proteína equivalente a um dia, é possível detectar a presença de proteinúria em pessoas saudáveis. Entretanto, proteínas com peso molecular inferior a 60 kDa são filtradas livremente pelos glomérulos e logo reabsorvidas nos túbulos proximais (SODRÉ et al., 2007).

Assim, uma vez identificada a presença de proteinúria no exame de fita, preconiza-se a dosagem em amostra de urina. Essa avaliação é realizada por meio da relação proteína (mg)/creatinina (g), que apresenta uma excelente correlação com a proteinúria medida em urina de 24 horas. A primeira urina da manhã é a mais indicada, no entanto o exame pode ser realizado em qualquer amostra. É considerado normal valor até 200 mg/g, o que é equivalente a 200 mg nas 24 horas (MENDES; BREGMAN, 2010).

Portanto, a coleta de urina em 24 h é o meio mais confiável de quantificar a proteinúria. Assim, é a coleta de uma amostra aleatória de urina é o método mais simples, mas menos preciso. A razão entre a concentração de proteína urinária e a concentração de creatinina se correlaciona com a coleta de proteína na urina 24 h. A importância da razão proteína/creatinina urinária é a facilidade de coleta e ausência de erro causada pela coleta excessiva ou insuficiente (TIERNEY JR, 2006).

Vale frisar que são muitos métodos quantitativos usados para detectar a presença de proteínas na urina. Entre eles pode-se citar o azul de Coomassie, Ponceau S, cloridrato de benzentônio, molibdato de pirogaloil vermelho. Todos esses métodos apresentam bons resultados analíticos. Portanto, as fitas de urina em geral não são específicas para detecção de proteínas totais, podendo apresentar resultados diferentes encontrado em análises quantitativas (SODRÉ et al., 2007).

Dessa forma, quando a proteína apresenta em pelo menos duas de três avaliações urinárias, é um excelente marcador de lesão renal e é um importante fator de risco para progressão da DRC que geralmente relaciona-se a transmissão da hipertensão arterial

sistêmica para o glomérulo que determina lesão no capilar glomerular (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAIN, 2011).

O exame da proteinúria está disponível até no mais simples laboratório de patologia clínica. Portanto, os laboratórios devem esclarecer os pacientes sobre as condições do dia a dia que podem interferir nos resultados da dosagem de proteinúria (como exercícios físicos, febre nos últimos três dias) (KIRSZTAIN, 2010).

Vale frisar que a proteinúria é um termo genérico que abrange não só a excreção urinária de albumina mas também qualquer outro tipo de proteína. Por outro lado, a palavra albuminúria refere-se única exclusivamente à eliminação albumina na urina, sendo este um marcador de lesão glomerular (BASTOS et al., 2010).

Quadro 4: Vantagens e Desvantagens da Proteinúria

<b>MARCADOR</b>	<b>AUTORES</b>	<b>VANTAGENS</b>	<b>DESVANTAGENS</b>
<b>PROTEINÚRIA</b>	MILLER <i>apud</i> KIRSZTAJN, (2010)	Marcador sensível;  Disponível até no mais simples laboratório.	Coleta de duração prolongada;  Pode ser interferida por condições do dia-a-dia.
	MENDES; BREGMAN, (2010)	Detectada no estágio inicial da doença renal.	
	SODRÉ et al., (2007)		Reabsorvidas nos túbulos proximais.

## ✓ MICROALBUMINÚRIA

A microalbuminúria é definida como uma taxa de excreção urinária de albumina entre 20 e 200 mg/dl em amostra isolada, sendo a primeira urina da manhã. Quando a doença ainda está no estágio inicial de nefropatia de microalbuminúria, deve ocorrer uma intervenção com terapias, para que não evolua para a nefropatia de macroalbuminúria, pois uma vez estabelecida a probabilidade de evoluir para uma doença renal terminal é grande (MURUSSI et al., 2011). O termo microalbuminúria é utilizado quando a concentração de albumina encontra-se acima do normal na urina (BASTOS et al., 2010).

Portanto, na década de 80 a microalbuminúria começou a ser utilizada na clínica médica como marcador de lesão renal, após o desenvolvimento de metodologias com melhor sensibilidade analítica para a dosagem de albumina. Assim, em pacientes diabéticos do tipo 1, esse marcador encontrado em dosagens subseqüentes indica a presença de nefropatia diabética em estágio pré-clínico (MOGENSEN; CHRISTENSEN, 1984 *apud* SODRÉ, 2007). Portanto, a microalbuminúria traz muita informação e é um marcador precoce de lesão renal, como, por exemplo, em fases iniciais de nefropatia diabética.

Dessa forma, a Associação Americana de Diabetes (ADA), recomenda o acompanhamento de pacientes com diabetes mellitus, hipertensão e história familiar de DRC, a realização anual do exame de microalbuminúria. Assim, esse marcador não tem importância clínica para as pessoas diabéticas tipo 2, pois em muitos casos a doença já está acompanhada de lesão renal em estágios mais avançados com pouca albuminúria (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2002).

Vale ressaltar que imunométrica e a radiometria, os dois métodos mais utilizados na prática laboratorial para a dosagem da microalbuminúria, tendem a subestimar o resultado da albumina, pois no trato urinário ou na passagem pela membrana glomerular inflamada podem ocorrer alterações da estrutura protéica dessa molécula impedindo a sua interação com o anticorpo. Desta forma, a cromatografia líquida de alta eficiência continua sendo a maneira mais adequada de calcular a albumina em baixos níveis (COMPER, 2004).

Portanto, os métodos utilizados para a dosagem da microalbuminúria são poucos utilizados na prática clínica devido a seu alto custo de implantação e de aparelhagem, além da complexidade do procedimento. Contudo, há fatores que podem interferir no resultado do exame, os mais comuns são a presença de processo infeccioso urinário, febre, insuficiência cardíaca, hiperglicemia e a realização de exercícios físicos. Dessa forma, os dados devem ser

levados em consideração na interpretação do resultado do exame, e um teste para confirmar deve ser realizado sempre quando for necessário (SODRÉ et al., 2007).

Na nefropatia diabética a concentração de albumina urinária de 50-200 mg/24 h têm valor previsível. Portanto, é utilizada coleta de urina de 24 h, mas também pode ser utilizada amostra de urina coletada aleatoriamente, utilizando a relação albumina/creatinina. Uma relação albumina/creatinina = 20-30 mg/g é indicativa de microalbuminúria. Embora muitos dos métodos com tiras reativas para urina não seja significativamente sensíveis para detecção desses baixos níveis de albumina, foram recentemente comercializados novos métodos de tiras reativas para detecção específica de albumina e da relação albumina/creatinina (BISHOP et al., 2010).

É importante frisar que quando a albumina está aumentada na urina é necessário realizar o rastreamento de sua causa, pois na maioria das vezes, é devido o acréscimo na permeabilidade renal. Então, para a realização desse exame é necessário amostra de urina de 24 horas sem conservante, e para não ocorrer interferência no exame, deve-se orientar o paciente a evitar exercícios físicos, pois pode aumentar a excreção de albumina (MOTTA, 2003; BASTOS, 2011; VILLACORTA et al., 2012; ALMEIDA, 2001).

Quadro 5: Vantagens e Desvantagens da Microalbuminúria

MARCADOR	AUTORES (ANO)	VANTAGENS	DESVANTAGENS
<b>MICROALBUMI-NÚRIA</b>	SODRÉ, (2007)	É um marcador precoce de lesão renal, em estágio pré-clínico da nefropatia diabética.	Alto custo; O resultado do exame poderá sofrer interferência devido o processo infeccioso urinário, febre, insuficiência cardíaca, hiperglicemia e exercícios físicos.
	MILLER <i>apud</i> KIRSZTAJN, (2010) SODRÉ, (2007)	Marcador sensível.	

MARCADOR	AUTORES (ANO)	VANTAGENS	DESVANTAGENS
<b>MICROALBUMI- NÚRIA</b>	MENDES; BREGMAN, (2010)	Detectada no estágio inicial da doença renal.	.
	SODRÉ, (2007)		Reabsorvidas nos túbulos proximais.

## 5 CONCLUSÃO

Os rins são órgãos vitais na manutenção do equilíbrio do organismo. Assim, qualquer comprometimento de sua funcionalidade deve ser investigado, a fim de evitar complicações mais graves, dentre elas as doenças renais crônicas, que é uma doença grave e incurável. A prevalência da DRC vem aumentando em todo o país, principalmente por causa dos diabetes e da hipertensão arterial. Contudo, se houver um rastreamento de pacientes diabéticos e hipertensos, haverá uma redução em agravos da DRC. Assim, o reconhecimento da doença nos estágios iniciais e o encaminhamento precoce ao nefrologista são fundamentais para evitar as terapias de diálise peritoneal, hemodiálise e de transplante renal.

Vale ressaltar que há vários marcadores e métodos utilizados nos laboratórios de análise clínica para avaliação da disfunção renal e de outras patologias, embora cada um com suas vantagens e desvantagens. Portanto, cada desses marcadores tem suas características peculiares.

Dessa forma, a pesquisa demonstrou que houve um grande avanço no desenvolvimento de marcadores laboratoriais da DRC nas últimas décadas. Contudo, a creatinina e a uréia são os marcadores mais utilizados na rotina clínica e laboratorial por serem métodos simples, de baixo custo e disponíveis em qualquer laboratório.

Enfim, com a descoberta de novos marcadores renais na clínica médica facilitou e aumentou a possibilidade de detectar precocemente a DRC, cuja finalidade é retardar e/ou evitar a progressão da doença, garantir ao paciente um diagnóstico eficaz, que possibilite um tratamento adequado nos diferentes estágios da doença, uma boa qualidade de vida para o indivíduo e evitar a alta taxa de morbidade e mortalidade no país.

## REFERÊNCIAS

- ABRAHAMS, H. M.; FREISE, C.E.; KANG, S. M.; STOLLER, M.L.; MENG, M. V. **Technique, indicatios and outcomes of pure laparoscopic right donor nephrectomy. J Urol**; 171:1793-6. 2004.
- ALMEIDA, F.A.. **Microalbuminúria como marcador precoce de comprometimento da função renal.** Revista Brasileira de hipertensão, 2001.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Diabetic nephropathy (position statement).** *Diabetes Care*, v. 25, p. S85-89, 2002.
- BARROS, E; THOMÉ, F, S; GONÇALVES, L, F;. MARFRO, R.C. **Nefrologia- Rotinas, Diagnóstico e Tratamento.** 3ª edição:- Porto Alegre: Artmed, 2006
- BASTOS, M.G ;,BASTOS R.M.R; PAULA, R.B. **Avaliação da função renal.** Em Barros E, Gonçalves LF (Eds). *Nefrologia no consultório.* Artmed, Porto Alegre, 2007, pp 49-67.
- BASTOS, M.G. . **Biomarcadores na nefrologia:** Biomarcadores de Função Renal na DRC. São Paulo: Hugo Abensur,2011.
- BASTOS, R.M.R; BASTOS,M.G; RIBEIRO,L.C; BASTOS, R.V; TEIXEIRA, M.T.B;. **Prevalência da doença renal crônica nos estágios 3,4 e 5 em adultos.**Rev Assoc Med Bras 2009, 55(1):40-4
- BASTOS, M; BREGMAN. R; KIRSZTAJN, G. **Doença renal crônica:** frequente e grave mas também prevenível e tratável.São Paulo ,Vol.56.Rev Assoc Med Bras, 2010.
- BASTOS, M.G, OLIVEIRA DCQ, KIRSZTAJN, G.M. **Doença renal crônica no paciente idoso.** Rev HCPA 2011; 31(1): 52-65.
- BISHOP, M.L; FODY, E.P; SCHOEFF, L.E. **Química Clínica:** princípios, procedimentos, correlações. 5ª edição. Baurueri, S.P: Manole, 2010.
- BORTOLOTTTO, L.A. **Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica.** Rev Bras Hipertensão vol.15(3):152-155, 2008.
- BRANDÃO,A.A; AMODEO,C; NOBRE,F. **Hipertensão.** 2ª edição. Rio de Janeiro. Elsevier, 2012
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde/Ministério da Saúde.** Brasília, 2014.
- CAMARGO, E.G. **Estimativa da taxa de filtração glomerular com equações baseadas na creatinina e cistatina c séricas em pacientes com diabete melito tipo 2** [tese doutorado]. Porto Alegre (RS): Programa de pós-graduação em ciências médicas: endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2011.

COMPER, W.D. et al. **Earlier detection of microalbuminuria in diabetic patients using a new urinary albumin assay.** *Kidney Int*, v. 65, p. 1850-5, 2004

CRUZ, S.C.G.R; OLIVEIRA, S..C; MATTSUI,T. **Curso de especialização de nível técnico em enfermagem-** livro do aluno: terapia renal substitutiva. São Paulo:FUNDAP, 2012

DURVASULA, RV, HIMMELFARB J. **Chronic renal failure and dialysis.** *ACP Medicine*. 2011;1-17.

FERMI, M.R.V. **Diálise para Enfermagem: Guia Prático.** 2ª edição- Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2010.

FONSECA, J. J. S. **Metodologia da pesquisa científica.** Fortaleza: UEC, 2002. Apostila

GABRIEL; I.C; NISHIDA, S.K; KIRSZTAJN,G.M. **Cistatina C sérica:** uma alternativa prática para avaliação de função renal? *J Bras Nefrol* 2011;33(2):261-267.

GUSSO, G; LOPES,M.C. **Tratado de medicina de família e comunidade:** princípios, formação e prática. Porto Alegre: Artmed, 2012. 2v.

GRUBB, A.O. **Cystatin C-properties and use as diagnostic marker.** *AdvClinChem* 2000;35:63-99

KIRSZTAJN, G.M. **Avaliação do ritmo de filtração glomerular.** *J. Bras Patol Med Lab* vol.43. nº 4. R.J. Aug, 2007

\_\_\_\_\_. **Avaliação da função renal.** *J.Bras.*2009; 31,sup (1):14-20.

\_\_\_\_\_. **Proteinúria: muito mais que uma simples dosagem.** *J. Bras. Patol. Med. Lab.* vol.46 no.3 Rio de Janeiro June 2010.

KIRSZTAJN, G.M, BASTOS, M.G, ANDRIOLO, A. **Proteinúria e creatinina sérica:** testes essenciais para diagnóstico de doença renal crônica. *J Bras Patol Med Lab* 2011; 47(2): 100-103.

LEHNINGER, A.L.; NELSON, D. L.; COX, M.M. **Princípios de Bioquímica.** 3 ed.São Paulo-Brasil.Sarvier. 2002.

LERMA, E. V.; BERNIS, J. S.; NISSENSON, A. R. **CURRENT: nefrologia e hipertensão: diagnóstico e tratamento.** Porto Alegre: AMGH, 2011. 588p. (Lange).

LONGO, D;L: FAUCI, A.S; KASPER,D.L; HAUSER, S.L; JAMESON, J.L; LOACALZO,J. **Medicina Interna de Harrison.** Porto Alegre: AMGH, 2013 2v. 18ªed.

MAGRO, Márcia; VATTIMO, Maria. **Avaliação da função renal:** creatinina e outros biomarcadores. São Paulo vol.19.Rev. bras. ter. intensiva, 2007.

MARTINEZ, B.B; MORATO,S.M.; MOREIRA.T.C. **Fatores de risco para doença renal crônica em diabetes.** *Jor. Bras. Clin.* São Paulo, 2011 jul-ago; 9(4): 259-63.

MARTINI, F.H; OBER, W.C; BARTOLOMEU, E.F; NATH,J.L. **Anatomia e Fisiologia humana:** Uma abordagem visual. São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2014.

MCPHERSON,R.A; PINCUS, M.R. **Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais de Henry.** 21 ed. Baueri, SP:Manole, 2012.

MENDES, R.S., BREGMAN,R. **Avaliação e metas do tratamento da proteinúria.** Rev.Bras.hipertenso, vol.1.17(3): 174-177, 2010.

MOTTA, V. T. **Bioquímica clínica para o Laboratório: princípios e interpretações.** 4ªEdição. São Paulo, Editora Médica Missau, 2003

MURUSSI, M.; MURUSSI, N.; CAMPAGNOLO, N.; SILVEIRO, P. S. **Detecção Precoce da Nefropatia Diabética** . Arquivos Brasileiros Endocrinologia e Metabologia. V .47, n.3, Junho 2007.

NERI, L.A.L; MENDES, M.E; NETO, E.D; SUMITA, N.M; MEDEIROS, F.S. **Determinação de cistatina C como marcador de função renal.** J Bras. Patol. Med. Lab. Vol 46. nº6 R.J. Dec. 2010.

OKAY, T.S. **Cistatina C:** um novo marcador de função renal em crianças. Rev Assoc Med Bras 2002; 48(2): 112-113.

ORTIZ, M.M.O; ALVES, M.T; MAGALHÃES,H.P.B; BORGES, K.B.G. **Creatinina como biomarcador da função renal.** Analisando:Informe técnico. nº 17. ano 4. nov-dez, 2015.

PRATES, A; AMARAL, F.B; VACARO, M.V; GROSS, J.L; CAMARGO, J.L; SILVEIRO, S.P. **Filtração Glomerular e Cistatina C** J Bras Nefrol 2007; 29(1):48-55.

RIELLA, M.C; MARTINS, C. **Nutrição e o Rim.** 2ª edição. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

RIELLA, M.C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos** -5ª edição. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

RHODEN, E.L. et al. **Urologia- Série no Consultório.** Porto Alegre: Artmed, 2009

RODRIGUES, C.S; RONCATO, J.F. **Principais marcadores laboratoriais da função renal em pacientes cardiopatas.** Rev. Sau. Int., v.9, n.17 (2016) ISSN 2447-7079)

SALGADO, J.V.L. **Avaliação da Cistatina C como marcador de função renal de pacientes com hipertensão arterial primária** [dissertação mestrado]. Brasília (DF): Faculdade de ciências da saúde, Universidade de Brasília; 2009.

SCHMITZ, P.G. **Rins: Uma abordagem Integrada à doença.** Porto Alegre:AMGH, 2012.348p. (Lange:sistema orgânicos).

SESSO, R.C; LOPES, A.A; THOMÈ, F.S; LUGON, J.R; MARTINS, C.T. **Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2014.** J Bras Nefrol 2016;38(1):54-6.

SILVA, M.C.O.S., SILVA, K.L., SILVA, P.A.B. *et al.* **A sala de espera como espaço de educação e promoção de saúde à pessoa com insuficiência renal crônica em hemodiálise.** **J. res.: Fundam. Care.**, v. 5, n. 3, p. 253-263, 2013.

SMELTZER, S.C. BARE, B.G; BRUNNER E SUDDARTH. **Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica.** 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA –SBN: **A prevenção da doença renal começa na infância.** Revista SBN informa: publicação oficial da SBN. Ano 23. Nº 105. Jan/fev/março, 2016.

SODRÉ, F.L; BARRETO, J.C; LIMA, J.C. J. **Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial.** *Jornal Bras. Patol. Med. Lab.* vol.43 no.5 Rio de Janeiro Sept./Oct. 2007

TIERNEY JR.,L,M; McPHEE, S.J; PAPADAKIS. M.A. **Current Medicina diagnostico e Tratamento.** 45 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Internamericana do Brasil, 2006.

TITAN, S. Org. **Princípios Básicos de Nefrologia:** In SETTE,L; TITAN, S; ABENSURG, H. **Doença renal crônica .**Porto Alegre: Artmed, 2013.

TORTORA,G.; DERRICKSON,B. **Princípios de Anatomia e Fisiologia,** 12<sup>a</sup> ed. Guanabara Koogan, 2013.

VILLACORTA, H., FERRADAES, P.V., MESQUITA, E.T., NÓBREGA, A.C.L.. **Microalbuminúria é um Marcador Prognóstico Independente em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia,* 2012.