

## Importância clínica da microalbuminúria: breve revisão sobre sua utilidade no diagnóstico precoce, prognóstico e avaliação terapêutica de doenças cardiovasculares

*Clinical significance of Microalbuminuria: brief review about its usefulness in early diagnosis, prognosis and therapeutic evaluation of cardiovascular diseases*

Bruno Oliveira Leite <sup>1</sup>, Luigia Peixoto Salvador <sup>1</sup>, Daniela Mitsue Suzuki <sup>1</sup>, Samuel de Souza Alencar <sup>1</sup>, Tania Torres Rosa <sup>2</sup>

### Resumo

Fez-se uma revisão na literatura, nos últimos 15 anos, acerca do significado clínico da microalbuminúria (MA), especialmente relacionando-a às doenças cardiovasculares (DCV) e seu uso como indicador diagnóstico, prognóstico e de eficácia terapêutica, nessas patologias. Enfocaram-se situações de ausência de certas morbidades, como diabetes melito e nefropatia, em que a MA é mais bem compreendida, para discutir melhor o significado clínico deste sinal.

**Palavras chave:** albuminúria; doenças cardiovasculares; aterosclerose; doença arterial periférica.

### Abstract

There was a review of the literature in the last 15 years about the clinical significance of microalbuminuria (MA), especially relating to cardiovascular diseases (CVD) and its use as an indicator diagnosis, prognosis and therapeutic efficacy in these diseases. Focused to situations of absence of certain morbidities, such as diabetes mellitus and nephropathy, in which the MA is better understood, to better discuss the clinical significance of this sign.

**Key words:** microalbuminuria; cardiovascular diseases; arterioesclerosis; peripheral arterial disease.

Microalbuminuria (MA) é definida como a excreção de albumina na urina em níveis maiores do que os considerados normais (até 30 mg/L), mas menores do que os detectados por métodos convencionais de

laboratório, em geral igual ou maior do que 300 mg/L<sup>1</sup>.

Sabe-se hoje que ocorre como manifestação de disfunção glomerular renal, mas tem sido detectada em diversas

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Professora, doutora, do curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: brunoleite@outlook.com

Recebido em 14/04/2015

Aceito, após revisão, em 31/08/2015

morbidades clínicas como na hipertensão arterial (HA), primária ou secundária; na hiperinsulinemia, como acontece na síndrome metabólica e na diabetes II; na diabetes tipo I; na disfunção endotelial, que é a via final comum das doenças macro e micro vasculares; nas dislipidemias, principalmente quando há baixa na fração HDL-colesterol, mas também em elevações de LDL-colesterol, triglicerídeos totais e lipoproteína A<sup>1</sup>.

O significado clínico da MA vem sendo estudado há mais de duas décadas, em pacientes hipertensos, em portadores de doença cardiovascular (DCV) e em diabéticos, inclusive com o intuito de se definir se esforços terapêuticos para diminuir a MA resultariam em benefícios a esses pacientes<sup>2</sup>.

No início da década de 2000 o assunto era bem controverso. Mesmo em pacientes diabéticos, que sabidamente evoluem apresentando MA, alguns estudos<sup>3</sup> mostravam que não se podia usar a MA isoladamente como fator prognóstico da nefropatia diabética, como advogavam alguns pesquisadores à época. Havia constatações de que pacientes submetidos a rígido controle da glicemia reduziam a MA, mas não estavam livres da progressão da doença renal<sup>4</sup>. Esse fato mostrava que, além da possibilidade de detectar o envolvimento do rim como órgão alvo na diabetes por meio da MA, poderia se estar diante de um sistema fisiopatológico mais

complexo que se expressava por meio deste parâmetro.

Várias pesquisas embasam essa hipótese e a seguir citam-se algumas.

Diversos autores coletaram evidências de que a presença de MA em outras morbidades, sem envolvimento da função renal, relacionava-se com o tipo de evolução que apresentavam, principalmente quando estudavam algumas DCV, em diabéticos, mas também em não diabéticos<sup>5,6</sup>.

Em estudos paralelos, constatou-se que havia estreita correlação entre HA e intolerância a carboidratos, mas os efeitos vasculares de um e de outro, embora fossem aditivos, ocorriam independentemente<sup>7</sup>, intrigando os pesquisadores quanto à correlação com a MA, detectada em ambas as circunstâncias, mesmo na ausência de doença renal. Sabia-se que há uma intersecção entre DCV e doença renal crônica, uma vez que a HA causa hiperfiltração glomerular, em efeito similar à hiperglicemia e isto resulta em MA, que assim indica comprometimento renal, mesmo quando ocorre em fases precoces da HA.

Com essas evidências de que alterações vasculares estão diretamente envolvidas no problema, alguns autores<sup>8</sup> concluíram inclusive que a MA fosse reflexo de um estado inflamatório associado à disfunção endotelial e à remodelagem (hipertrofia) ventricular esquerda na HA.

Nessa mesma ótica, constataram-se correlações significativas entre o espessamento íntimo-média carotídeo e a ocorrência de MA em não diabéticos com doença vascular periférica<sup>9</sup>. Alguns autores<sup>10</sup> começaram então a avaliar, que a excreção urinária de albumina, mesmo em níveis considerados dentro da faixa normal de variabilidade, quando se elevavam, deviam ser tidos como parâmetro inclusive para início de tratamento profilático da HA. Afirmavam isto porque detectaram uma associação entre essa discreta variação da MA com a sensibilidade aumentada ao sal presente em alguns hipertensos e normotensos. Também advogaram que se considerasse como MA valores mais baixos do que os definidos classicamente, baseados nesses achados.

Com o avanço dos estudos nessa área começaram-se a detectar evidências suficientes que demonstravam que a MA podia ser considerada um marcador de risco nas DCV em pacientes hipertensos, mesmo não diabéticos<sup>11</sup>, além de indicar riscos já conhecidos nos diabéticos.

A correlação detectada entre a excreção urinária de albumina e outros indicadores do processo arterioesclerótico, como: espessamento de carótida, menor elasticidade arterial e hipertrofia de ventrículo esquerdo, dão suporte a essa ideia e firmam a noção de que a MA reflete uma disfunção endotelial

difusa, uma inflamação inicial e um agravante de doenças vasculares<sup>12</sup>.

Por consequência, constatou-se que a MA se relaciona também com risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, em diabéticos e não diabéticos<sup>13</sup>, no entanto, ainda não se podia definir se a redução da excreção urinária de albumina interferia na morbimortalidade das DCV.

Em 2006, a MA passou a compor critérios da OMS para a definição de síndrome metabólica<sup>14</sup> associado à resistência à insulina, que seria o critério maior e/ou com obesidade centrípeta, HA, dislipidemia e também à ausência do descenso noturno pressórico, detectado por meio da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), que por sua vez é considerado um indicador potencial para o desenvolvimento de hipertensão arterial<sup>15</sup>.

A partir de 2008, a MA passou a compor a lista de biomarcadores confiáveis em relação a DCV<sup>16</sup>. Estes estudos comprovaram sua relação com infarto do miocárdio e morte precoce, mesmo sem evidências de doença renal e mostraram que a incidência de mortes por DCV diminuía em correlação direta com os valores absolutos da excreção de albumina na urina, pela primeira vez sugerindo que medidas terapêuticas anti-albuminúricas talvez fossem úteis.

Os portadores de MA apresentam doença coronariana mais grave, que afeta mais de um vaso<sup>17</sup> e há associação estatística comprovada entre esses achados. Os *guidelines* internacionais para triagem anual para MA passaram a ser recomendados também para pacientes não diabéticos com risco de DCV<sup>18</sup>. Alguns estudos em cardiologia passaram a recomendar a dosagem de MA e sua variação temporal, mesmo dentro de sua faixa normal de variabilidade, além dos critérios de Framingham, para estimar a gravidade da DCV, ou a eficácia da terapêutica utilizada<sup>19</sup>.

Estudos subsequentes corroboraram esses achados e valorizaram também os níveis de MA variando dentro da faixa considerada normal, como indicadores importantes de morbidades cardiovasculares. Neste enfoque, em 2011<sup>20</sup> estudou-se um grupo de pacientes com HA refratária (aquela que persiste elevada mesmo com esquema terapêutico que se compõe de pelo menos três classes de fármacos, em doses efetivas), em estudo prospectivo durante 9 anos, que confirmou o valor prognóstico da MA para estratificação de risco cardiovascular nesses pacientes. Esse valor foi independente dos fatores de risco tradicionais, da função renal e dos níveis ambulatoriais de pressão arterial e se mostrou mais forte em pacientes sem doenças cardiovasculares prévias. Dessa forma,

revelaram riscos que podem ser detectados mais precocemente, mesmo com valores abaixo da definição clássica de MA.

Importante ressaltar que, por meio de valores aumentados de MA ainda dentro da faixa de normalidade, foi detectado risco também para doenças arteriais periféricas<sup>21</sup>, estabelecendo-se importante visão prognóstica para processos arterioescleróticos iniciais.

Nessa altura é interessante salientar que os estudos não abandonaram a análise dos indicadores clássicos e a correlação entre ele e os valores de MA. Estudando-se, por exemplo, hipertensos não diabéticos<sup>22</sup>, evidenciaram que a incidência de MA está diretamente relacionada com a idade, o tempo de evolução da HA e o índice de massa corporal. Porém, a ocorrência de MA continuava sendo um fator independente dos valores encontrados nas medidas da pressão arterial da população em questão, mostrando um diferencial importante comparativamente com os indicadores clássicos.

Outros estudos<sup>23</sup> sugeriram que a medição do nível sérico de PCR (Proteína C Reativa), conhecido marcador inflamatório, pode melhorar a estratificação de risco entre pacientes com suspeita de doença arterial coronariana. Encontraram-se fortes correlações de PCR com a fração LDL do colesterol, que podem ser devidas aos efeitos pró-inflamatórios destes dois parâmetros.

Aventaram então a hipótese de que a inflamação assim detectada poderia induzir à MA. Fortalecendo este pensamento, constataram que pacientes infartados apresentaram esse aumento na excreção urinária de albumina associado também a maiores taxas de LDL.

Como já havia sido especulado que o tratamento poderia interferir no curso evolutivo das morbidades aqui consideradas, estudaram-se também o efeito terapêutico e suas correlações com a MA. O ensaio PREVENTIT (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial)<sup>24</sup> teve a duração aproximada de 10 anos. Utilizou o fosinopril como anti-hipertensivo e a pravastatina como controlador dos níveis de LDL-colesterol. Foi realizado em desenho prospectivo, duplo-cego, randomizado. O acompanhamento foi estendido e a mortalidade dos indivíduos foi subdivida entre causas cardiovasculares e não-cardiovasculares. Por sua vez, a morbidade cardiovascular foi avaliada subdivida em infarto do miocárdio não-fatal, isquemia do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica e acidente vascular cerebral. Obtiveram-se duas importantes descobertas. Uma discreta elevação na excreção urinária de albumina (15mg/24h) estava associada com o aumento da morbimortalidade cardiovascular em indivíduos aparentemente saudáveis, sem

qualquer indicação para prevenção primária. E este risco é dobrado se a MA é de 50mg/24h. O tratamento com fosinopril reduziu de maneira significativa a mortalidade e morbidade no grupo com excreção urinária de albumina de 50mg/24h, tornando-o equivalente ao nível de risco daqueles com menor MA. No caso da pravastatina, os resultados não mostraram nenhum efeito direto sobre a excreção urinária de albumina. Houve uma ligeira tendência da pravastatina em reduzir a mortalidade cardiovascular e hospitalização devido a infarto do miocárdio e/ou isquemia. Fortaleceram-se mais uma vez, dessa maneira, as evidências de que a MA é um importante marcador adicional de início de DCV, ainda na ausência de outros fatores de risco e que o tratamento pode diminuir a MA e melhorar o prognóstico.

Se, como aqui discutido, a MA auxilia no diagnóstico precoce e até prevenção de algumas doenças, também é importante no acompanhamento evolutivo de algumas enfermidades. Assim, constatou-se que 25% dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) tinham MA subclínica e apresentavam pior prognóstico do que aqueles com MA classicamente definida, independente da função renal<sup>25</sup>. A MA subclínica teve impacto semelhante ao da MA clássica e macroalbuminúria no prognóstico de pacientes com ICC e função renal levemente reduzida ou

até preservada. Vale ressaltar que pacientes que tinham MA subclínica, quando comparados com os normoalbuminúricos, apresentaram maior incidência de morte cardiovascular, morte não-cardiovascular e desenvolvimento de ICC, mas tinham incidência semelhante de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Ou seja, a presença de MA, mesmo em níveis mais baixos, se associa a complicações e desenlaces piores nas doenças estudadas, conferindo importância clínica indiscutível no acompanhamento evolutivo dos níveis absolutos de MA, nas DCV.

Esses fatos foram também discutidos em outro estudo<sup>26</sup> e, embora não se tenham encontrado todas as explicações para esse fato, os autores concluíram que é possível que a presença de albuminúria pode refletir um estado hemodinâmico específico em pacientes com ICC. Essas alterações poderiam estar associadas às piores evoluções nesses pacientes e a MA se firma também como um indicador específico de efeitos hemodinâmicos deletérios na ICC.

Pelo exposto, conclui-se que ainda não há clareza total nos mecanismos fisiopatológicos que ocasionam a MA nas DCV e nas outras morbidades aqui citadas. Fica claro, no entanto, a importância clínica da avaliação deste parâmetro como marcador precoce de risco nas DCV e marcador

evolutivo destas doenças em tratamento. Isto faz com que se preconize a aferição rotineira da MA, que é exame de baixo custo, não invasivo e, como se viu, inquestionavelmente importante nessas situações clínicas.

### Referências:

1. Khosla N, Sarafidis PA, Bakris GL. Microalbuminuria. *Clin Lab Med.* 2006; 26(3): 635-53.
2. Rosa TT, Palatini P. Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypert.* 2000; 18(6): 645-54.
3. Kassab ASA, Herman WH, Ilag LL, Tabei BT, Zawacki CM. Does Microalbuminuria Predict Diabetic Nephropathy? *Diabetes Care.* 2001; 24(9): 1560-1.
4. Lewin SR, Coburn JW, Abraira C, Henderson WG, Colwell JA, Emanuele NV et al. Effect of Intensive Glycemic Control on Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23: 1478-85.
5. Kaur J, Singh P, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular diseases. *Am J Therap.* 2002; 9(6): 510-5.
6. Wagner AM, Martínez-Rubio A, Ordóñez-Llanos J, Pérez-Pérez A. Diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Eur J Int Med.* 2002; 13(1): 15-30.
7. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberger SE. The influence of blood pressure and carbohydrate tolerance on vascular compliance

- in humans. *Am J Hypertension*. 2002; 15(8): 678-82.
8. McCullough PA. Interface between heart disease and renal dysfunction: from association to action. *ACC Cur J Rev*. 2003; 12(2): 20-4.
9. Taute BM, Schoenmetzler M, Taute R, Haensgen K, Keyszer G, Tiroch C et al. Common carotid intima-media thickness in peripheral arterial disease. *Int J Angiol*. 2004; 13(1): 27-30.
10. Cubeddu LX, Hoffmann IS, Aponte LM, Nuñez-Bogesits R, Medina-Suniaga H, Roa M et al. Role of salt sensitivity, blood pressure, and hyperinsulinemia in determining high upper normal levels of urinary albumin excretion in a healthy adult population. *Am J Hypertension*. 2003; 16(5): 343-49.
11. Tisiufis C, Dimitriadis K, Dimitris A, Stefanadis C, Kallizakaras I. Interrelationships of microalbuminuria with the other surrogates of the atherosclerotic cardiovascular disease in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2004;17(5): 470-6.
12. McCoulough PA. Cardiovascular risk reduction and preservation of renal function in the early nephropathy patients. *Ad Chron Renal Dis*. 2004;11(2): 184-91.
13. Mann JFE, Yi QL, Gerstein HC. Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease. *Kid Int*. 2004; 66: S59-S62.
14. Babu A, Fogenfeld L. Metabolic syndrome and prediabetes. *Dis Mon*. 2006; 52: 55-144.
15. Thethi T, Bratcher C; Fonseca V. Metabolic Syndrome and heart failure. *Heart Fail Clin*. 2006; 2(1):1-11.
16. Tousoulis D, Campoli AM, Stefanadi E, Charalambos A, Siasos G, Papavassiliou AG et al. New biochemical markers in acute coronary syndromes. *Cur Med Chem*. 2008; 15(13): 1288-96.
17. Sukhija R, Aronow WS, Kakar P, Garza L, Sachdeva R, Sinha A et al. Relation of microalbuminuria and coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am J cardiol*. 2006; 98(3): 279-81.
18. Thoenes M, Bramlage P, Khan BV, Schieffer B, Kirch W, Weir MR. Albuminuria: pathophysiology, epidemiology and clinical relevance of an emerging marker for cardiovascular disease. *Future Cardiol*. 2007; 3(5): 519-24.
19. Weir MR, Townsend R. Gauging adequacy of cardiovascular disease treatment: importance of estimating glomerular filtration rate and time varying albuminuria. *J Am Soc Hypertens*. 2009; 3(4): 277-85.
20. Salles GF, Cardoso CRL, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic importance of baseline and serial changes in microalbuminuria in patients with resistant

hypertension. *Atherosclerosis*. 2011; 216(1): 199-204.

21. Zhao Q, Wang Q. The association between microalbuminuria and peripheral atherosclerosis in patients with risk factors of cardiovascular diseases. *Heart BMJ*. 2011;97(3): A233-A234

22. Vijayakumar N, Rajesh J, Vithiavathi S. Microalbuminuria in non-diabetic hypertensives. *J Hypertens*. 2011; 29: e414

23. Goud BKM, Nayal B, Devi OS, et al. Comparison of microalbuminuria with hs-CRP and low density lipoprotein levels in nondiabetic, nonhypertensive myocardial infarction patients. *J Cardiovasc Dis Res*. 2012;3(4): 287-289.

24. Brouwers FP, Asselbergs FW, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, van Veldhuisen DJ et al. Long-term effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in

subjects with microalbuminuria: Ten years of follow-up of Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease Intervention Trial. *Am Heart J*. 2011; 161(6): 1171-8.

25. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, et al. Prognostic impact of subclinical microalbuminuria in patients with chronic heart failure: Report from the CHART-2 Study. *Circ J*. 2014; 78: 2890-8.

26. Niizeki T, Takeishi Y, Sasaki T, Kaneko K et al. Usefulness of albuminúria as a prognostic indicator in patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013;111: 1180-86.