

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

LEONES JOSÉ TOLENTINO

**CONCORDÂNCIA ENTRE AS DOSAGENS DE SÓDIO, POTÁSSIO, CÁLCIO E
ALBUMINA NA URINA DE 12 HORAS NOTURNA E NA PRIMEIRA URINA DA
MANHÃ EM PARTICIPANTES DO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO
ADULTO (ELSA- BRASIL)**

BELO HORIZONTE – MG

2018

Leones José Tolentino

CONCORDÂNCIA ENTRE AS DOSAGENS DE SÓDIO, POTÁSSIO, CÁLCIO E
ALBUMINA NA URINA DE 12 HORAS NOTURNA E NA PRIMEIRA URINA DA
MANHÃ EM PARTICIPANTES DO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO
ADULTO (ELSA – BRASIL)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Patologia da Universidade Federal
de Minas Gerais, como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Patologia.

Área de Concentração: Patologia Investigativa
Orientador: Prof. Dr. Pedro Guatimosim Vidigal
Co-orientadora: Profa. Dra. Chams Bicalho Maluf

BELO HORIZONTE – MG

2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

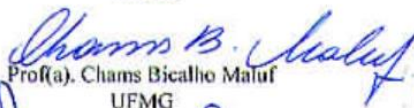
CONCORDÂNCIA ENTRE AS DOSAGENS DE SÓDIO, POTÁSSIO, CÁLCIO E ALBUMINA NA URINA DE 12 HORAS NOTURNA E NA PRIMEIRA URINA DA MANHÃ EM PARTICIPANTES DO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)


LEONES JOSÉ TOLENTINO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em PATOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em PATOLOGIA, área de concentração PATOLOGIA INVESTIGATIVA.

Aprovada em 02 de março de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Pedro Guatimosim Vidigal - Orientador
UFMG


Prof(a). Chams Bicalho Maluf
UFMG


Prof(a). Luciana de Gouvêa Vidna
UFMG


Prof(a). Roberta Carvalho de Figueiredo
UFSJ

Belo Horizonte, 2 de março de 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Dr. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Profa. Dra. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-graduação: Profa. Dra. Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Dr. Ado Jório Vasconcelos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor: Prof. Dr. Humberto José Alves

Coordenador Geral do Centro de Pós-graduação:

Prof. Dr. Luiz Armando Cunha de Marco

Coordenador do Programa de Pós-graduação em Patologia:

Prof. Dr. Wagner Luiz Tafuri

Colegiado de Pós-graduação em Patologia:

Prof. Dr. Wagner Luiz Tafuri

Profa. Dra. Luciana Xavier Pereira

Profa. Dra. Milene Alvarenga Rachid

Profa. Dra. Tatiane Alves da Paixão

Prof. Dr. Enio Ferreira

Prof. Dr. Geovanni Dantas Cassali

Prof. Dr. Pedro Guatimosim Vidigal

Eliana Cristina de Brito Toscano (Representante discente)

DEDICATÓRIA

A toda minha família:

Minha esposa Chams

Meus filhos Raul e Raquel

Aos meus Pais, em especial minha mãe Elisa (in memoriam)

Aos meus irmãos, em especial minha irmã Laraene (in memoriam)

A todos parentes, amigos, colegas que compartilharam esta jornada, direta ou indiretamente

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Dr. Pedro Guatimosim Vidigal, pela autonomia e a presença nos momentos cruciais.

À co-orientadora, Professora Dra. Chams Bicalho Maluf pela confiança e apoio constante.

Aos funcionários e estagiários do ELSA-Brasil, especialmente Vanessa pela disponibilidade e empenho.

Aos alunos de iniciação científica, que trabalharam neste estudo.

À Diretoria e Gerência do Laboratório do Hospital das Clínicas da UFMG

Aos colegas do Laboratório do Hospital das Clínicas da UFMG, especialmente do Setor de Bioquímica, os funcionários, Paulo e Christian pela contribuição e tolerância no setor para o desenvolvimento deste trabalho.

A todos os professores colegas de pós-graduação que contribuíram na discussão e aprimoramento deste trabalho, especialmente a Profa. Dra. Tatiane Paixão, Prof. Dr. Ênio Ferreira, Prof. Dr. Wagner Tafuri, Prof. Dr. João Paulo Haddad, Profa. Dra. Roberta Figueiredo, Profa. Dra. Luciana Gouvêa, Profa. Dra. Sandhi Barreto

Aos estatísticos do ELSA Rodrigo Reis e Douglas Mesquita

Enfim, a todos que tornaram possível o presente trabalho.

Só sabemos com exatidão, quando sabemos pouco. À medida que vamos adquirindo conhecimentos, instala-se a dúvida.

Johann Goethe

RESUMO

Introdução e objetivo: A dosagem urinária de analitos, cuja excreção não se mantém constante ao longo do dia, é frequentemente realizada em amostras de urina cronometrada (12 ou 24 horas), porém, além de trabalhosa, apresenta pouca adesão e erros na coleta, que podem variar de 9 a 88%. A amostra aleatória tem se tornado uma opção mais reprodutível e uma alternativa mais prática à coleta da amostra de urina cronometrada. Este trabalho propõe avaliar a concordância entre as dosagens de sódio (Na), potássio (K), cálcio (Ca) e albumina nas urinas de 12 h noturna e primeira urina da manhã em participantes da segunda onda do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). **Material e Métodos:** Um total de 137 voluntários foram orientados para efetuar a coleta de urina de 12 h noturna e a primeira urina da manhã. As amostras foram entregues para a equipe do laboratório que validou o processo de coleta. As amostras foram analisadas na Unidade Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais/Ebserh, utilizando o Sistema Integrado Vitros 5600 Ortho Clinical Diagnostics (Raritan, New Jersey). A análise da concordância entre as dosagens foi avaliada por meio dos coeficientes de Lin, pelo r de Pearson e pelo método de concordância de Bland-Altman. Para avaliar a influência da hora de coleta e do tempo de retenção urinária da primeira urina da manhã, os grupos foram subdivididos de acordo com o horário de coleta e com o tempo de retenção urinária. **Resultados:** A comparação dos resultados da albuminúria e da relação albumina-creatinina (RAC) na urina de 12h com a albuminúria e RAC na primeira da manhã, respectivamente, colhidas em diferentes horários, apresentam a melhor concordância e correlação para as amostras colhidas nos horários entre 06h30min às 08h15min e com retenção urinária de 2 a 4 h. As dosagens de Ca, K e Na apresentaram o melhor coeficiente e limite de concordância entre as amostras de 12h noturna com a primeira urina da manhã, naquelas com retenção urinária de 8 a 10 h. **Conclusões:** Baseado nos resultados deste estudo a RAC e dosagem de albumina em primeira urina da manhã devem, preferencialmente, ser realizadas em amostras colhidas entre 06h30min e 08h10min da manhã e com retenção de 2 a 4 h. A dosagem de Ca, K e Na só apresentaram correlação e concordância satisfatórias entre as amostras de 12h noturna com a primeira urina da manhã nas amostras com retenção maior que 8 h. Esses resultados podem contribuir para uma melhor padronização dessas dosagens em amostras aleatórias.

Palavras-chave: urina, fase pré-analítica, albumina, relação albumina-creatinina (RAC), cálcio urinário, potássio urinário, sódio urinário.

ABSTRACT

Introduction and objective: Dosage of urine analytes in which excretion does not remain constant throughout the day is often performed on timed (12hs or 24 hs) urine samples. However, in addition of being time consuming, it also presents a low rate of adhesion, contributing to errors in collection varying from 9 to 88%. The random sample has become a more reproducible option and a feasible alternative to collecting the timed urine sample. The aim of this study was to evaluate the agreement between sodium (Na), potassium (K), calcium (Ca) and albumin dosages in the urine of 12h at night and first morning urine in participants of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). **Methods:** A total of 137 volunteers were instructed to collect urine during the 12h of night and the first sample in the following morning. The samples were delivered to the laboratory team who validated the collection process. The samples were analyzed at the Clinical Pathology Laboratory Unit of the Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais / Ebserh, by Vitros 5600 Ortho Clinical Diagnostics Integrated System (Raritan, New Jersey). The agreement between the dosages was evaluated by the Lin's coefficient, the Pearson's r and the Bland-Altman agreement method. To evaluate the influence of collection time and the first morning urine stasis, the groups were subdivided according to the collection time and the urinary stasis time. **Results:** Albumin dosage and albumin to creatinine ratio (ACR) showed the best coefficient and limit of agreement between samples of 12h nocturne and first morning urine in those samples collected between 06:30 a.m. to 08:15 a.m and with urinary stasis over 2 to 4h. The 12h samples showed the best coefficient and limits of agreement for calcium, potassium and sodium dosages in relation to the first morning urine samples with over 8 hours of urinary stasis. **Conclusions:** Based on the results of this study, the first morning urine albumin dosage and ACR should be performed preferably in a sample collected between 06:30 a.m. to 08:00 a.m. and with stasis between over 2 to 4 hours. The Ca, K and Na dosage presented satisfactory correlation and agreement between the 12h nocturnal samples with the first morning urine with urinary stasis over to 8 hs. These results may contribute to a better standardization of these dosages in random samples.

Key words: urine, preanalytical, albumin, albumin to creatinine ratio (ACR), urinary calcium, urinary potassium, urinary sodium.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características da população estratificada por sexo	35
Tabela 2: Média da albumina, cálcio, sódio e potássio na urina de 12h e na primeira da manhã	36
Tabela 3: Correlação e concordância dos resultados da medida da albumina na urina de 12h noturna e na primeira urina da manhã, considerando diferentes tempos de retenção urinária desta última	37
Tabela 4: Correlação e concordância dos resultados da relação albumina-creatinina na urina de 12h noturna e na primeira urina da manhã, considerando diferentes tempos de retenção urinária desta última	38
Tabela 5: Correlação e concordância dos resultados da medida de albumina na urina de 12horas noturna e na primeira urina da manhã, considerando o horário de coleta desta última.....	39
Tabela 6: Correlação e concordância dos resultados da relação albumina-creatinina na urina de 12h noturna e na primeira urina da manhã, considerando o horário de coleta desta última	40
Tabela 7: Distribuição por frequência do tempo de estase e hora de coleta da albuminúria ...	41
Tabela 8 – Correlação e concordância dos resultados da albumina na urina de 12h noturna com 3 grupos de amostras da primeira urina da manhã com diferentes características de tempo de retenção e horário da coleta	42
Tabela 9 – Correlação e concordância dos resultados da RAC na urina de 12h noturna com 3 grupos de amostras da primeira urina da manhã com diferentes características de tempo de retenção e horário da coleta	42
Tabela 10: Correlação e concordância dos resultados de cálcio na urina de 12h noturna com o Ca na primeira urina da manhã, considerando diferentes tempos de retenção urinária desta última.....	43

Tabela 11: Correlação e concordância da relação Ca-creatinina na urina de 12h noturna com relação cálcio-creatinina na primeira urina da manhã, considerando diferentes tempos de retenção urinária desta última44

Tabela 12: Correlação e concordância dos resultados de potássio na urina de 12h noturna e na primeira urina da manhã, considerando diferentes tempos de retenção desta última.....44

Tabela 13: Correlação e concordância dos resultados de sódio na urina de 12h noturna e na primeira urina da manhã, considerando o tempo de retenção urinária desta última45

Tabela 14: Correlação e concordância da relação sódio-potássio na urina de 12h noturna com a relação sódio-potássio na primeira urina da manhã, considerando o tempo de retenção urinária desta última.....46

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Diferença das medidas de albumina na urina de 12h noturna (Alb12h) e na primeira urina da manhã com 2 a 4 h de retenção urinária (AlbMR2-4h) no eixo X, versus a média das duas medidas no eixo Y (dados da tabela 2)37

Gráfico 2 – Diferença das medidas da relação albumina-creatinina na urina de 12h noturna (RAC12h) e na primeira urina da manhã com 2 a 4 h de retenção urinária (RACMR2-4h) no eixo X, versus a média das duas medidas no eixo Y (dados da tabela 4).....38

Gráfico 3 – Diferença das medidas de albumina na urina de 12h noturna (Alb12h) e na primeira urina da manhã com coleta realizada entre 06h30min às 08h15min (AlbM3) no eixo X versus a média das duas medidas no eixo Y (dados da tabela 4).....39

Gráfico 4 - Diferença das medidas da relação albumina-creatinina em urina de 12h (RAC2) com relação albumina creatinina na primeira urina da manhã colhida entre 06h30min às 08h15min (RACM3) no eixo X, versus a média das duas medidas no eixo Y (dados da tabela 5).....40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADH	Hormônio Antidiurético
Alb12	Albumina em urina de 12h noturna
AlbM	Albumina em primeira urina da manhã
AlbM1	Albumina em primeira urina da manhã colhida entre 3h50min às 5h59min
AlbM2	Albumina em primeira urina da manhã colhida entre 6h00min às 6h29min
AlbM3	Albumina em primeira urina da manhã colhida entre 6h30min às 8h15min
AlbM4	Albumina em primeira urina da manhã colhida entre 6h às 8h15min
Ca12	dosagem de cálcio em urina de 12h
CaM	dosagem de dosagem de cálcio em primeira urina da manhã
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CV	coeficiente de variação
DP	desvio padrão
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
HAS	hipertensão arterial sistêmica
INTERSALT	<i>International Cooperative Study on Salt, Other Factors, and Blood Pressure</i>
KDIGO-CKD	<i>Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease</i>
K12	dosagem de potássio em urina de 12h
KM	dosagem de potássio em primeira urina da manhã
Na12	dosagem de sódio em urina de 12h
Na-K ATPase	Sódio-potássio adenosina trifosfatase
NaM	dosagem de sódio em primeira urina da manhã

NT-proBNP	Peptídeo natriurético pro-B N terminal
OMS	Organização Mundial de Saúde
PABA	ácido para aminobenzóico
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PELM	Programa de Excelência para Laboratórios Médicos
PREVEND	<i>Prevention of Renal and Vascular ENDstage Disease</i>
PTH	paratormônio
R2h	primeira urina da manhã com retenção ≤ 2 h
R2-4h	primeira urina da manhã com retenção >2 e ≤ 4 h
R4-6h	primeira urina da manhã com retenção >4 e ≤ 6 h
R6-8h ‘	primeira urina da manhã com retenção >6 e ≤ 8 h
R8-10h	primeira urina da manhã com retenção >8 e ≤ 10 h48min
RAC	relação entre a albuminúria e a creatininúria
RAC12	relação albumina-creatinina em urina de 12h noturna
RACM	relação albumina-creatinina em urina da manhã
RACM1 às 5h59min	relação albumina-creatinina em urina da manhã colhida entre 3h50min às 5h59min
RACM2 às 6h29min	relação albumina-creatinina em urina da manhã colhida entre 6h00min às 6h29min
RACM3 às 8h15min	relação albumina-creatinina em urina da manhã colhida entre 6h30min às 8h15min
RCaC	relação cálcio-creatinina
RCaCM	relação cálcio-creatinina em primeira urina da manhã
RCaC12	relação cálcio-creatinina em urina de 12h noturna
RENAAL	<i>Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan</i>
RKC	relação potássio creatinina

RNaC	relação sódio-creatinina
RNaK	relação sódio-potássio
RNaK12	relação sódio-potássio em urina de 12h noturna
RNaKM	relação sódio-potássio em urina da manhã
ROMK	<i>renal outermedullary K+</i>
TFGe	taxa de filtração glomerular estimada

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	17
1.1 ALBUMINÚRIA	20
1.2 CÁLCIO	22
1.3 POTÁSSIO	24
1.4 SÓDIO	25
1.5 RELAÇÃO SÓDIO-POTÁSSIO	27
2. JUSTIFICATIVA	29
3. OBJETIVOS	30
4. MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO	31
4.2 COLETA DA URINA	32
4.3 DETERMINAÇÃO DOS ÍONS, CREATININA E ALBUMINA NA URINA	33
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
5. RESULTADOS	35
5.1 ALBUMINÚRIA	36
5.2 CÁLCIO URINÁRIO.....	44
5.3 POTÁSSIO URINÁRIO.....	45
5.4 SÓDIO URINÁRIO.....	46
6. DISCUSSÃO	48
7. CONCLUSÃO	48
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
9. APÊNDICE A: QUESTIONÁRIO DO ESTUDO DE EQUIVALÊNCIA – URINA 12 HORAS VS. PRIMEIRA URINA DA MANHÃ	61
10. APÊNDICE B – ORIENTAÇÕES PARA A COLETA DA URINA DE 12 HORAS NOTURNA E PRIMEIRA URINA DA MANHÃ	62
11. ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (COEP)	63
12. APÊNDICE C – POSTER APRESENTADO NO <i>MEETING AACCC 2017</i>	64
13. APÊNDICE D – MANUSCRITO A SER SUBMETIDO A PUBLICAÇÃO	65

1 INTRODUÇÃO

O exame de urina foi o primeiro teste de laboratório realizado em medicina e, até hoje, a análise da urina continua a ser uma ferramenta importante na obtenção de informações essenciais para fins de diagnóstico, acompanhamento ou rastreamento de doenças. Textos egípcios e babilônicos descrevem a aparência da urina, em relação ao seu volume e cor. O exame da urina já fazia parte do sistema hipocrático de 500 anos antes do início da era cristã (CAMERON, 2015). Hipócrates, ao observar alteração na tensão superficial da urina por aumento de proteína, comentava: "*quando as bolhas se instalam na superfície da urina, indica doença dos rins e a queixa será prolongada*" (CATTRAN, 2011).

A técnica de coleta da urina foi pensada no século 11 pelo médico Ismail de Jurjaine, que recomendou a coleta de toda urina de 24 horas em um grande recipiente. A urina deveria ser protegida da luz solar e do calor. Recomendou, ainda, uma boa noite de sono e estômago vazio antes da coleta. (ARMSTRONG, 2007)

A coleta de urina cronometrada geralmente é indicada para medir a concentração de substâncias que apresentam grande variabilidade biológica e cuja excreção não se mantém constante durante as 24h do dia por condições como: oscilação neuro-hormonal, metabolismo, ritmo circadiano, uso de alimentos ou de medicamentos, atividade física ou postura corporal, minimizando os efeitos dessas variáveis nos resultados dos testes. Como exemplos dessas substâncias pode-se citar a dosagem de creatinina e albumina na amostra de urina cronometrada que são frequentemente utilizadas na prática clínica para avaliação da função renal. Além destas, as dosagens de cálcio (Ca), magnésio (Mg), sódio (Na), potássio (K), cloreto (Cl) e ácido úrico também são dosados em amostra de urina cronometrada no diagnóstico e acompanhamento de diferentes situações clínicas, como na urolitíase, na avaliação da insuficiência renal aguda, da oligúria aguda, no diagnóstico diferencial de hiponatremia, na investigação dos distúrbios de equilíbrio ácido-básico, no diagnóstico de hiperaldosteronismo primário, na avaliação do estado de depleção de volume e ainda na avaliação da qualidade da dieta. (CURHAN et al., 2001; HONG et al., 2010; MANN et al., 2010; MILL et al., 2012; PRICE et al., 2005).

Para a determinação dos parâmetros em urina cronometrada, diferentes conservantes podem ser usados (ácido clorídrico, carbonato de Na, ácido bórico, clorexidina) com propósitos diferentes, tais como o de aumentar a solubilidade, prevenir o crescimento bacteriano e manter a estabilidade dos metabólitos (HODGKINSON et al., 1981; YILMAZ et al., 2008). Entretanto, os erros nos testes quantitativos em amostra de urina de 12h ou 24h são frequentes e causados por problemas relacionados à coleta, manuseio, preservação e transporte de amostras, ou seja, da fase pré-analítica, esses erros podem variar de 9% a 88% (CONKLE et al., 2016). As amostras de urina acidificadas ou alcalinizadas podem interferir na dosagem de alguns parâmetros, como o Na e o K quando determinados por eletrodo seletivo. (YAGISAWA et al., 1999). Os pacientes, frequentemente, usam recipientes inadequados, descartam parcialmente sua amostra ou não obedecem às instruções em relação ao tempo de coleta da urina cronometrada, mesmo quando orientados pelos médicos assistentes e pela equipe do laboratório sobre os procedimentos padronizados (MILLER et al., 2013).

Delanghe & Speeckaert (2014) destacam que a coleta de urina cronometrada pode ser fonte de variabilidade pré-analítica, principalmente por ser colhida pelo próprio paciente, o que pode levar a perda de volume, a marcação incorreta do tempo de coleta e a preservação inadequada da amostra como exposição à luz intensa ou a temperatura elevada e ainda adição incorreta, insuficiente ou mesmo excessiva de conservantes. Visando minimizar esses problemas, a coleta de amostras únicas tem sido proposta, como a urina aleatória ou a primeira da manhã. Nessas amostras, realiza-se a dosagem da creatinina para calcular a relação do analito medido com a creatinina urinária. Esta correção pela concentração de creatinina na urina pode melhorar a correlação com a medida de algumas substâncias em urina de 24h. Como a excreção de creatinina, na presença de filtração glomerular estável, é relativamente constante ao longo do dia, ela pode ser usada como correção para o fator dilucional relacionado com o grau de hidratação do paciente. Ginsberg et al., (1983) foi o primeiro a propor esse fator de correção, comparando a quantificação da proteína excretada na urina, encontrou excelente correlação entre a proteinúria em amostra de urina de 24h e a relação proteinúria/creatininúria em amostra única. Opcionalmente, esta correção pode ser realizada por meio da gravidade específica da urina. Esses procedimentos têm sido usados, desde então, como uma alternativa para se obter uma estimativa do valor quantitativo e para medição de várias substâncias como albumina, proteínas, cortisol e catecolaminas em amostras de urina única (NEWMAN et al., 2000).

As amostras biológicas, em especial de urina cronometrada, quando colhidas incorretamente podem causar desvios e resultados discrepantes de forma imprevisível, cujo erro não pode ser estimado facilmente. São descritos procedimentos para verificar se a amostra de urina cronometrada (12h ou 24h) apresenta o volume urinário total do período de coleta. Como a determinação da excreção urinária de creatinina e o método do ácido p-aminobenzóico (PABA). Embora a excreção da creatinina urinária possa ser usada para verificar a qualidade da amostra da urina cronometrada, os estudos mostram diferenças na sensibilidade e especificidade dessa estratégia quando comparada com o método do PABA, considerando este o método de referência (MURAKAMI et al., 2008). Por outro lado, como este último necessita da ingestão de substância exógena (PABA), durante o período de coleta, e da medida da sua excreção na urina, seu uso na prática clínica é limitado (COGSWELL et al., 2015).

A amostra de urina de 24h é considerada padrão ouro para medida de várias substâncias na urina, entre elas a albumina, Na, K e Ca. Para se criar alternativas à amostra de urina de 24h, a urina cronometrada com 12h é uma opção validada em estudo que avaliou a correlação da excreção de Na e K medidas em urina de 12 e 24h. As amostras de 12h noturna e as coletadas em um período de 24h mantiveram uma correlação linear significativa mesmo após o ajustamento para a excreção de creatinina, relação Na-creatinina (RNaC) = 0,84; $P < 0,001$ e relação K-creatinina (RKC) = 0,75; $P < 0,001$. A urina noturna de 12h mostrou correlação significativa com urina de 24h, entre 0,68 e 0,86. Nesse mesmo estudo, 40% dos indivíduos apresentaram dificuldade na coleta da amostra de urina de 24h (MILL et al., 2012).

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) é um estudo de coorte multicêntrico envolvendo 15105 voluntários, servidores civis de Instituições de Ensino e Pesquisa, com idade na linha de base entre 35 a 74 anos, provenientes de seis estados do Brasil: Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, São Paulo. Os objetivos principais do estudo ELSA-Brasil são investigar a incidência e progressão do diabetes e das doenças cardiovasculares, seus fatores ambientais, biológicos, ocupacionais, psicológicos e sociais. Os voluntários de Minas Gerais somam 3115 participantes do estudo (AQUINO et al. 2012).

Os procedimentos de coleta das amostras biológicas foram padronizados e seguiram as recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso (2005). O Laboratório do Hospital Universitário, onde foram

realizados os exames, possui sistema de gestão da qualidade implantado, com certificação ISO 9001/2000, é acreditado pelo Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos e Participa de Programa de Proficiência Interlaboratorial. (FEDELI et al.2013)

1.1 Albuminúria

A albumina, uma das proteínas mais abundantes do plasma sanguíneo, é constituída por cadeia simples de 585 aminoácidos e peso molecular de 66.700 Dalton. É sintetizada no fígado e secretada na circulação porta entre 12 a 25 gramas (g) por dia. A albumina possui meia vida de 19 dias e sua síntese é controlada primariamente pela pressão osmótica coloidal e secundariamente pela ingestão proteica. Suas principais funções incluem manter a pressão osmótica e realizar o transporte de diversas substâncias no plasma. No compartimento intravascular, esta proteína é responsável por cerca de 80% da pressão oncótica, modulando a distribuição de líquidos entre os compartimentos. É a proteína responsável pelo transporte de uma variedade de biomoléculas como hormônios, ácidos graxos e bilirrubina, além de ter um papel importante na farmacocinética, interferindo na meia vida, regulando a eficácia e a toxicidade de drogas. A albumina também age como tampão e contribui com ânion-gap, mantendo o balanço ácido-básico. A albumina é descrita como biomarcador de diversas doenças e prediz a morbimortalidade em idosos. (BURTIS et al., 2012; KUMAR & BANERJEE, 2017; RAOUFINIA et al., 2016).

Em condições fisiológicas, diariamente, cerca de 1 a 2 g da albumina passa pela barreira glomerular, sendo 99,9% reabsorvida e degradada pelos túbulos proximais. Cerca de 5-10 miligramas (mg) por dia da albumina é excretada via renal, mas o aumento de sua excreção pode ocorrer com a idade entre outras variáveis biológicas. A albuminúria pode ser medida em até 30 mg/24h na urina de indivíduos normais, porém sua excreção sofre alta variabilidade biológica e pode elevar-se, de forma transitória, após atividade física intensa ou recente, infecção do trato urinário, febre, ortostatismo prolongado, insuficiência cardíaca descompensada, menstruação, elevação aguda de glicemia e pressão arterial, entre outras causas, sem significar lesão renal. Os principais mecanismos de proteinúria patológica são: a) Glomerular - pelo aumento de sua permeabilidade; b) Tubular - na lesão tubular ou túbulo intersticial pode ocorrer uma diminuição da reabsorção das proteínas filtradas pelo glomérulo,

nesse caso predomina a proteinúria de baixo peso molecular; c) Aumento de produção, como consequência da produção excessiva de proteínas de baixo peso molecular (como na proteinúria de Bence Jones).

A prevalência da albuminúria varia em 3 a 5% da população em geral e pode estar relacionada com a instalação e a progressão da doença glomerular renal. É considerada marcador precoce de doença glomerular principalmente de glomeruloesclerose em pacientes com diabetes. Além disso, pacientes com albuminúria persistente apresentam risco superior a duas vezes de desenvolver doença coronariana (BIGAZZI et al, 1995; ROBLES et al., 2012; TUTTLE et al, 1999). A albuminúria deve ser confirmada em nova amostra para que seja considerado critério de risco independente para doença renal e cardiovascular. A sua identificação precoce com seu manejo adequado reduz o risco cardiovascular e renal, principalmente em pacientes hipertensos e diabéticos. (O'HARE et al., 2010; LEVEY et al., 2005; MCFARLANE, 2014; STEPHEN et al., 2014). A albuminúria é um forte preditor da progressão da doença renal crônica, com implicações prognósticas e é considerado critério independente da sua progressão. A sua dosagem maior ou igual a 30 mg por 24h se mantida por pelo menos três meses, reflete uma alteração na estrutura da parede do capilar glomerular e é um dos critérios para o diagnóstico de doença renal crônica segundo *Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease* (KDIGO-CKD) (LEVEY et al., 2005, 2010; MONGENSEN et al., 1995).

A dosagem da albuminúria pode ser feita em urina aleatória ou cronometrada de 12h ou 24h, sendo a última o padrão ouro, porém a medida da relação entre a albuminúria e a creatininúria (RAC) em amostra aleatória tem se tornado uma opção mais reprodutível e uma alternativa exequível à trabalhosa coleta da amostra de urina de 24h (JENSEN et al., 1997; LAMBERS HEERSPINK et al., 2008). Estudos comparando a RAC na primeira urina da manhã com albuminúria em urina de 24h encontraram sensibilidade e especificidade superiores a 94% e 98% (GATLING et al., 1988; MARSHALL, 1991; STEPHEN et al., 2014; WITTE et al., 2009). A RAC pode ser feita a partir de uma amostra aleatória de urina, mas a primeira urina da manhã parece ter menor variabilidade biológica.

A creatininúria é usada na relação com a albuminúria como fator de correção e ajuste para o estado de hidratação do indivíduo. A produção endógena de creatinina é proporcional à massa muscular que varia principalmente com a idade e sexo. Em condições fisiológicas, há excreção renal de 20 a 27 mg/kg de creatinina para homens e 14 a 21 mg/kg de creatinina para

mulheres em um período de 24h, sendo 85% excretada por filtração glomerular e o restante por secreção tubular (BURTIS et al., 2012). É importante observar que, se a excreção renal de creatinina estiver diminuída ou aumentada por problemas renais ou extra renais, isto poderá levar a interpretação inadequada da albuminúria na RAC (LEVEY et al, 2015; STEPHEN et al., 2014). A unidade de medida da RAC é mg de albumina por g de creatinina (mg/g), sendo que valores $< 30\text{mg/g}$ são considerados normais ou levemente aumentados, $\geq 30\text{ mg/g}$ e $< 300\text{mg/g}$ albuminúria moderada e $\geq 300\text{ mg/g}$ albuminúria grave de acordo com o KDIGO-CKD (LEVEY et al., 2015). O uso do mesmo valor de referência para homens e mulheres para a RAC, como tem sido proposto, pode subestimar a albuminúria em indivíduos com maior massa muscular como nos homens, pela maior excreção de creatinina na urina. Os valores de referência da RAC para mulheres podem variar de 25-35 mg/g e em homens de 17-25 mg/g, cuja diferença pode se justificar pela variação da massa muscular, refletindo em uma menor excreção de creatinina nas mulheres. (MATTIX, et al., 2002, SAYDAH et al., 2013).

1.2 Cálcio

Em média, o corpo humano contém 1000 a 1200 g de Ca, 99% é encontrado nos dentes e esqueleto ósseo, sob a forma cortical e trabecular. Esta última oferece uma maior superfície de contato e está disponível para ser mobilizado para ação metabólica e de homeostase. A ingestão na dieta é a única forma de aporte de Ca ao organismo. Cerca de 35% do Ca ingerido é absorvido no intestino delgado, dependente da vitamina D ativa e da forma ingerida do Ca. O carbonato de Ca necessita de ácido, devendo ser ingerido com a comida, enquanto que o citrato de Ca não depende de maior acidez. O Ca é absorvido passivamente via membrana celular, influenciada indiretamente pelo calcitriol, que ativa a proteína quinase C, tornando as junções mais permeáveis ao Ca.

O tecido ósseo se submete a uma remodelação contínua, com reabsorção e deposição de 500 mg de Ca ao longo do dia. A regulação da homeostase do Ca está intimamente ligada ao fósforo. A concentração sérica de ambos tem uma relação inversa. A concentração sérica iônica de ambos influencia primariamente na regulação e na ação do paratormônio (PTH), vitamina D e calcitonina nos ossos, rins e intestinos. A elevação da concentração de fósforo pode levar a diminuição do Ca iônico que, por sua vez, pode levar a liberação de PTH. O PTH

eleva a absorção de fósforo e liberação de Ca pelo osso, aumenta a retenção de Ca e a liberação de fósforo pelo rim, estimula a ativação de vitamina D, ou calcitriol, nos rins. A vitamina D estimula a absorção de Ca e fósforo no intestino, eleva a reabsorção de fósforo e liberação de Ca pelo osso, aumenta a reabsorção de Ca e excreção renal de fósforo. A elevação na concentração de Ca iônico e vitamina D diminui ou suprime a liberação de PTH, que pode reduzir a ativação da vitamina D. A elevação na concentração de Ca iônico estimula a liberação de calcitonina, que age sobre o osso diminuindo a concentração de Ca iônico (BLAINE et al., 2015; TOPAL et al., 2008).

O Ca regula diversas funções no corpo, no meio intracelular age na contração muscular, na secreção hormonal, no metabolismo do glicogênio e na divisão celular. No meio extracelular fornece Ca livre para manutenção do Ca intracelular, para os ossos, na cascata da coagulação e potencial de membrana plasmático. O Ca estabiliza a membrana plasmática, influenciando sua permeabilidade e excitabilidade. Devido a essas funções vitais a regulação na manutenção da concentração do Ca intra e extracelular é muito rígida. O Ca livre é a fração biologicamente ativa. A ligação do Ca é pH dependente, ele se liga em sítios proteicos negativos, cujo aumento ocorre durante a alcalose, diminuindo a concentração do Ca livre. O oposto ocorre na acidose (BLAINE et al., 2015; UUSI-RASI et al., 2013).

No plasma, 50% do Ca está livre na forma ionizada, 40% ligado a proteínas, 10% esta complexado com íons orgânicos e inorgânicos. O Ca ligado a proteínas não é filtrado pelo glomérulo. Aproximadamente 65% do Ca filtrado é reabsorvido nos túbulos proximais, 20% na alça de Henle, 10% nos túbulos convolutos distais e 5% nos tubos coletores. Cerca de 10.000 mg de Ca são filtrados em 24h e apenas 100 a 200 mg são excretados nesse período. Cerca de 10% do Ca ingerido é excretado na urina. A reabsorção é seletiva nos tubos distais e coletores distais iniciais e depende da concentração do Ca iônico no sangue.

O Ca urinário é frequentemente solicitado no auxílio de investigação de doenças da paratireoide e na doença hipercalcêmica familiar com hipocalciúria. O principal valor da dosagem do Ca urinário é determinar a causa, e as melhores opções de tratamento para os pacientes que apresentam doenças relacionadas com o metabolismo do Ca. A concentração urinária do Ca reflete o Ca sérico. Muitos tipos de cristais urinários contêm Ca e amostras de urina de 24h e aleatória são usadas para determinar a concentração deste elemento. Pacientes com urolitíase secretam menos citrato e magnésio, que são inibidores da litogênese e apresentam excreção de Ca e oxalato maior do que os que não desenvolvem urolitíase. A Hipercalcúria é a excreção urinária superior a 250 mg/dia para mulheres e 300 mg/dia para

homens. É uma condição prevalente em 2/3 dos pacientes com nefrolitíase, resultado de um aumento da filtração ou diminuição da reabsorção de Ca nos túbulos proximais. A prevalência da nefrolitíase nos EUA tem mostrado um aumento de 5,5% em 1994 para 8,8% em 2010 (COE et al. 2016; FOLEY, 2015; TOPAL et al. 2008). A excreção aumentada de Ca, oxalato e ácido úrico aumenta o risco de nefrolitíase. Cálculos de Oxalato de Ca e ácido úrico tendem a se formar em urina com pH inferior a 5,5 e o de fosfato de Ca em urina alcalina com pH acima de 7,0. A excreção aumentada de Na contribui com uma maior excreção de Ca (ASSADI & MOGHTADERI, 2017; GOLDFARB & AROWOJOLU, 2013).

1.3 Potássio

A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza a ingestão acima de 90 mEq de K por dia, o que poderia reduzir a pressão arterial, principalmente em indivíduos sal-sensitivo, além de diminuir o risco em 24% de acidente vascular encefálico. A dieta quando rica em alimentos processados e pobre em frutas e vegetais é frequentemente deficiente em K. Por outro lado, não há evidências sobre o limite para ingestão de K e sua maior ingestão parece não ter efeito adverso na concentração de lípidos, catecolaminas ou alteração na função renal, sendo potencialmente benéfico para pessoas com função renal preservada. A dosagem do K urinário pode fornecer uma medida da qualidade da dieta além de ser associada ao índice de massa corporal, pressão arterial e frequência cardíaca. Podendo ser clinicamente útil para detectar hábitos dietéticos pobres e monitorar a resposta as intervenções dietéticas (ABURTO et al., 2013; MENTE et al., 2009). A relação entre o Na e o K (RNaK) também é descrita como medida de qualidade da dieta considerando-se que o maior consumo de alimentos processados está relacionado com uma maior concentração de Na.

A homeostase eficiente do K requer uma adaptação muito rápida e é realizada por três mecanismos: o primeiro, de *feedback*, no qual a elevação do K estimula a produção de aldosterona e age diretamente nas células renais, aumentando a sua excreção. O segundo mecanismo de *feedforward*, em que durante a refeição um receptor intestinal estimula sua absorção local e provoca excreção renal de K, antes de haver uma elevação do seu nível sérico. O terceiro mecanismo é o ritmo circadiano, modulado por um controle homeostático preditivo. A excreção de K é maior durante o dia do que a noite, mesmo com a administração

de refeição semelhante de 6 em 6h para pessoas em condições normais. (MCDONOUGH & YOUN, 2017; GUMZ et al., 2015). A Insulina, catecolaminas e aldosterona são os fatores críticos para a manutenção e distribuição do K no organismo (PALMER & CLEGG, 2016).

O K é um íon abundante no compartimento intracelular, correspondendo a 98% do total de K do organismo, 50 miliequivalente mEq/kg e os demais 2%, encontra-se no extracelular. A enzima Na-K adenosina trifosfatase (Na-K ATPase), localizada na membrana celular, é responsável pela manutenção desse gradiente. O balanço interno de K depende também de hormônios como a insulina, catecolaminas e aldosterona que regulam a sua distribuição entre os meios intra e extracelular. Vários fatores modulam a redistribuição e a excreção do K que são importantes na manutenção do potencial de membrana e a função normal dos tecidos excitáveis como nervos e músculos. Teoricamente um aporte de 35 mEq de K poderia aumentar o nível plasmático em 1,5 mEq/L, porém somente cerca de um quarto do K ingerido permanece no meio extracelular. As hemácias, hepatócitos e células musculares regulam a carga de K após a sua ingestão. Achados recentes identificaram a presença de um sensor entérico de K que sinaliza para a sua secreção renal, pela ação no túbulo contorcido distal. A excreção do K ocorre primariamente nos rins, cerca de 90% e os 10% restantes são por excreção colônica. A concentração do K no ultrafiltrado glomerular é similar à plasmática, com reabsorção de 80 a 90% no túbulo proximal e na alça de Henle em sua porção espessa ascendente. A porção distal do néfron pode ajustar a excreção do K de 10 a 20% do filtrado, de acordo com a necessidade homeostática. A secreção de K para o lúmen, no néfron distal, se dá principalmente por meio do ROMK (do inglês: *renal outermedullary K+*) (PALMER & CLEGG, 2016; ZACCHIA et al., 2016).

1.4 Sódio

O Na é importante na manutenção do volume extracelular, da pressão arterial e perfusão tissular. Sua concentração é cerca de 10 vezes maior no fluido extracelular, com concentração de 140 mmol/L no plasma, 145.3 mmol/L no interstício e 13 mmol/L na célula muscular. A manutenção plasmática do Na é regulada pelos rins por meio do controle da excreção e reabsorção de Na e água regulados por mecanismos neuro-hormonais por meio de osmoreceptores, hormônio antidiurético (ADH) e sistema renina angiotensina. O ADH é

liberado em diversas condições, incluindo o aumento da osmolalidade plasmática ($\cong 288$ mOsm/kg), na presença de náuseas, hipoglicemia, estresse, hipóxia, hipercapnia, acetilcolina, nicotina, morfina, adrenalina e angiotensina. O ADH pode ser inibido pelo álcool, norepinefrina, haloperidol e glicocorticoides. Os barorreceptores são estimulados quando há diminuição da pressão arterial ou queda da volemia. Quando a ingestão de Na é diminuída a angiotensina II e a aldosterona se elevam, levando a menor excreção de Na e água. Em média a excreção urinária de Na tende a ser maior em homens do que em mulheres, e em adultos quando comparados com crianças e idosos. A diminuição da excreção de Na ocorre em pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva e doença renal em estágio final. A taxa de excreção renal de Na não é constante, sofrendo variação circadiana, com menor excreção noturna e pico máximo em torno do meio dia. Além disso, sofre grande influência de fatores, como padrão de consumo alimentar, postura ao longo do dia e neuro-hormônios. (COGSWELL et al., 2015; FIRSOV et al., 2012; JI et al., 2012; KONG et al., 2016).

A OMS recomenda a ingestão de até 2000 mg de Na ou 5 g de sal ao dia (2006). Entretanto, achados de estudos prospectivos de coorte, avaliando a associação entre a ingestão de Na e eventos cardiovasculares têm sido conflitantes (ALDERMAN, 2010). Não há evidências sobre o limite inferior para a ingestão de Na. Parece haver uma concordância sobre relação entre a ingestão de sal e aumento da pressão arterial, mas a sua relação com evento cardiovascular e mortalidade é controverso. Parece ser prudente recomendar reduções mais rígidas, principalmente aos pacientes com níveis elevados de peptídeo natriurético pro-BN terminal (NT-proBNP) (JOOSTEN et al. 2014), aos pacientes de risco alto e aos indivíduos sal-sensíveis, pacientes negros, indivíduos acima de 51 anos e que tenha hipertensão arterial, antes da instalação de lesão grave em órgão alvo (AARON & SANDERS, 2013). Os efeitos da ingestão excessiva de sal sobre o sistema renina-aldosterona, a hipertrofia ventricular esquerda, a frequência cardíaca, a albuminúria, a disfunção endotelial, a sensibilidade à insulina, aos lípidos, a função imune e ao sistema nervoso simpáticos são controversos (KONG et al., 2016).

Embora a variabilidade intraindividual do Na em amostras de urina de 24h seja de aproximadamente 20%, o que dificulta uma determinação média mais precisa da ingestão de Na, este é considerado o padrão ouro para estimar o consumo de nutrientes. Outro método para avaliar a ingestão de Na é através de instrumentos como: “questionário alimentar” ou “recordatório alimentar” ou “registro alimentar” que tendem a subestimar o Na ingerido na dieta em 30 a 50%, pois apresenta limitação para dimensionar o uso do sal em casa, no

preparo da comida e em restaurantes, por exemplo. Muitos pacientes não têm consciência da quantidade de Na ingerida. (KONG et al., 2016).

Depois de ingerido, geralmente, todo Na é absorvido em 24 horas e cerca de metade é excretada na urina entre 18h às 31h, caso não haja sudorese aumentada. Cerca de 90% do Na é excretado na urina, o restante é excretado pela saliva, suor e secreções gastrointestinais. Para excretar o Na ingerido diariamente e manter a concentração corpórea estável, os rins filtram mais de 500 g de Na por dia. Cerca de 60 a 70% do Na é reabsorvido no túbulo contorcido proximal, 25 a 30% na alça de Henle, 5 a 10% no túbulo contorcido distal, sob a ação da aldosterona, e no tubo coletor, sob ação do ADH (PALMER & CLEGG, 2016).

1.5 Relação Sódio-Potássio

Estudos têm sugerido que a RNaK representa um fator de risco mais importante para hipertensão e doença cardiovascular do que a interpretação de cada fator isolado. A elevação nessa razão está associada com aumento da pressão arterial, do risco de doença cardiovascular e todas as outras causas gerais de morte na população americana (YANG et al., 2011). A ingestão de Na acima de 4g ao dia associado à de K abaixo de 2g ao dia está relacionado com o aumento do risco para hipertensão. Dieta rica em K acima de 3,5 g ao dia parece prevenir a hipertensão e o acidente vascular encefálico. A OMS recomenda uma ingestão diária de K acima de 90 mmol/dia e de Na abaixo de 100 mmol/dia, ou seja, uma RNaK em torno de 1 pode contribuir para prevenção e controle da hipertensão arterial. A ingestão excessiva de Na associada a baixa ingestão de K pode ter um papel importante na patogênese da hipertensão arterial sistêmica (HAS). A maior ou menor RNaK pode ser explicada primariamente pela dieta, mas também pela diferença em se processar o Na e o K relacionadas às características de sexo ou raça (HEDAYATI et al., 2012). Evidências sugerem que o efeito de diminuição da pressão arterial não pode ser conseguido isoladamente pelo aumento da ingestão de K, devendo ser associado à diminuição do Na em dieta (BINIA et al., 2015). Para Iwahori et al. (2017) a RNaK inferior a 2 pode ser um objetivo subótimo com algum efeito na redução da HAS e o risco cardiovascular.

O International Cooperative Study on Salt, Other Factors, and Blood Pressure (INTERSALT) foi motivado pela associação dos efeitos adversos da dieta rica em Na e pobre em K,

associado a dificuldades na medida desses parâmetros para a estimativa do consumo individual diário nas amostras de urina de 24h, avaliou a capacidade da urina aleatória ou casual em estimar a RNaK . Foram analisadas 10.065 amostras de participantes de 32 países e feita a correlação pelo coeficiente de Pearson e a análise de Bland-Altman. No estudo, a RNaK em urina aleatória foi útil para estimar essa relação, principalmente quando são feitas medidas repetidas, o mesmo autor refere que a RNaK apresenta melhor concordância com a urina de 24h quando realizadas em múltiplas (seis) amostras aleatórias. A medida da RNaK pode oferecer uma opção mais factível da estimativa da ingestão de Na e K, e a monitorização da diminuição da ingestão de Na e aumento da ingestão de K. Considerando que o uso da RNaK não apresenta os erros ocorridos no registro da dieta ou na coleta de urina de 24h (IWAHORI et al., 2016; 2017).

2. JUSTIFICATIVA

A urina cronometrada é usada para dosagem de substâncias cuja excreção não se mantém constante ao longo do dia. Porém, a sua coleta é suscetível a erros. A amostra colhida incorretamente poderá levar a resultados discrepantes e imprevisíveis, originando erros que não podem ser estimados facilmente.

O presente trabalho propõe avaliar a concordância entre as relações albumina-creatinina, sódio-potássio, cálcio-creatinina e das dosagens de albumina, Na, K e Ca nas urinas de 12h noturna e na primeira urina da manhã em participantes da segunda onda do ELSA-Brasil. Considerando a maior facilidade e menor custo da amostra da primeira urina da manhã, os resultados deste estudo poderão ajudar na validação e na substituição das amostras de urina cronometrada, utilizada na linha de base do ELSA-Brasil para as dosagens de parâmetros na urina dos participantes.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a concordância entre a concentração de albumina, Ca, Na, K em amostra de urina de 12h noturna e na primeira urina da manhã, de participantes de Minas Gerais do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

3.2 Objetivos Específicos

- 1 Avaliar a concordância entre a concentração de albumina e a relação albuminúria-creatininúria na amostra de urina de 12h noturna e na primeira urina da manhã, considerando o tempo de retenção urinária e o horário de coleta da primeira urina da manhã.
- 2 Avaliar a concordância entre a concentração do Ca e a RCaC na amostra de urina de 12h noturna e na primeira urina da manhã, considerando o tempo de retenção urinária.
- 3 Avaliar a concordância entre as concentrações do Na e do K em amostra de urina de 12h noturna e na primeira urina da manhã, considerando o tempo de retenção urinária.
- 4 Avaliar a concordância entre a RNaK na urina de 12h noturna com a relação NaK em primeira urina da manhã, considerando o tempo de retenção urinária.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal realizado numa amostra de conveniência de 137 participantes da segunda onda do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) que realizaram a coleta no Centro de Investigação de Minas Gerais.

O ELSA-Brasil é um estudo de coorte multicêntrico desenvolvido em Instituições Públicas de Ensino e Pesquisa, localizadas em seis estados brasileiros: Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade de São Paulo, Fundação Oswaldo Cruz - RJ, Universidade Federal do Espírito Santo, Universidade Federal da Bahia e Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O ELSA-Brasil tem como objetivo principal investigar a incidência e os fatores de risco para doenças crônicas, principalmente as cardiovasculares e o diabetes.

A linha de base do ELSA-Brasil ocorreu entre 2008 a 2010 tendo como participantes os servidores, das instituições públicas envolvidas no estudo, com idade entre 35 a 74 anos. A segunda onda do estudo ocorreu entre 2012 a 2014. O ELSA-Brasil foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG (Anexo A) em 28/06/2006, por meio do Parecer ETIC186/2006. O protocolo da pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética de cada instituição e pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Este projeto foi aprovado pelo comitê de publicações ELSA nº 16-0428. Informações detalhadas da metodologia do ELSA-Brasil estão descritas em outras publicações (AQUINO et al., 2012; SCHIMIDT et al., 2015)

4.1 População de Estudo

Os voluntários da segunda onda do ELSA-Brasil em Minas Gerais foram convidados a participar do estudo de equivalência das urinas até atingir um número mínimo de 100 participantes, 50 homens e 50 mulheres, conforme recomendado por Bland (2004). Os critérios de exclusão foram: uso de medicação tópica e mulheres no período menstrual. Foram elegíveis para o estudo 137 participantes, 70 mulheres e 67 homens, que aceitaram coletar a primeira urina da manhã junto com a urina de 12h. Esses participantes responderam a um questionário do estudo de equivalência – urina 12h vs. primeira urina da manhã (apêndice A).

4.2 Coleta da Urina

Para coleta das amostras de urina os participantes receberam orientação verbal e por escrito sobre a coleta, bem como um formulário para registro das informações sobre os horários das coletas (Apêndice B). Foram fornecidos dois frascos de polietileno, com boca larga e tampa de rosca e identificados para obtenção das amostras.

Para a coleta do material, o participante iniciou a coleta de urina de 12h na tarde ou noite anterior para finalizar em horário próximo ao de saída de sua casa conforme a sua rotina, no dia seguinte pela manhã. Assim, o participante esvaziou a bexiga, urinando no vaso sanitário e anotou esse horário exato que se define o início da coleta e registrou os horários das coletas durante o período de 12h noturna e a primeira da manhã em formulário próprio. Durante as 12h seguintes, sempre que tivesse vontade de urinar deveria coletar no frasco 1, identificado como "amostra urina de 12h noturna", que manteve em geladeira. O participante foi orientado a manter um lembrete no banheiro para realizar a micção no frasco1, no período noturno, e anotar os horários da coleta. A micção realizada ao se levantar da cama para sua rotina foi realizada no frasco 2 e identificada como "primeira urina da manhã".

Os frascos 1 e 2 junto com o formulário (Apêndice B) foram entregues para a equipe do laboratório que identificou o voluntário pelo seu número de registro no ELSA-Brasil e validou o processo de coleta com o participante. Garantindo que o registro dos horários, o período de coleta e o volume de micção foram realizados corretamente. O frasco 2 com a primeira urina da manhã foi homogeneizado e medido e anotado o volume, uma alíquota de 2,0 mL foi retirada para realização das dosagens. Em seguida todo o volume do frasco 2 foi adicionado ao frasco 1, completando o volume urinário de 12h, que após ser homogeneizado e medido e anotado o volume, uma alíquota dessa urina de 12h foi retirada para o estudo. As alíquotas foram conservadas em criotubos, sob refrigeração a -80 °C, até a data das dosagens. O tempo de retenção urinária da primeira amostra da manhã oscilou de 30 min. a quase 10h e o horário de coleta variou de 3h50 até as 8h15 da manhã. Do total de 137 voluntários, 12% colheram com até 2 h de retenção; 33% entre 2 e 4 h; 21% entre 4 e 6 h; 25% entre 6 e 8 h; 4% entre 8 e 10h48min. Cerca de 40% dos voluntários não urinaram durante a noite, 40% acordou uma vez a noite e 20% acordou duas ou mais vezes para urinar no período de 12h noturna.

4.3 Determinação dos Íons, Creatinina e Albumina na Urina

As amostras foram analisadas na Unidade Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais/Ebserh, utilizando o Sistema Integrado Vitros 5600 Ortho Clinical Diagnostics (Raritan, New Jersey). Para a determinação da concentração de albuminúria o método utilizado foi a imunoturbidimetria. Para a creatininúria o método cinético colorimétrico de dois pontos. A metodologia para dosagem do Na e K foi a potenciometria por eletrodo íon seletivo e o Ca por ensaio colorimétrico. A taxa de filtração glomerular (TFGe) foi estimada por meio da equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). A correção por raça não foi empregada neste estudo, em conformidade com os resultados dos estudos de validação dessa fórmula no Brasil (VERONESE et al., 2014; ZANOCCO et al., 2012). As medições ocorreram em média 3 meses após as coletas, quando as amostras foram retiradas do freezer -80 °C, deixadas em temperatura ambiente até se liquefazer completamente e homogeneizadas por movimentos de rotação, além de se verificar a turbidez da amostra previamente à análise. As dosagens nas duas amostras de urina de cada participante ocorreram na mesma corrida analítica. Algumas dosagens em diferentes amostras não foram realizadas ou obtidas durante o processo analítico, o que justifica pequenas diferenças no n das amostras dos diferentes testes realizados. O Laboratório do Hospital das Clínicas realiza controle interno e Externo de Qualidade do Programa de Excelência para Laboratórios Médicos-PELM. Todas as corridas analíticas foram validadas através do controle interno. O coeficiente de variação (CV) de cada analito medido na urina foi de 18% para albumina, 13,1% para a Ca, 12,2% para o K e 14,3% para o Na.

4.4 Análise Estatística

A concordância entre as dosagens da albumina, Ca, K e Na em urina de 12 h noturna e na primeira urina da manhã, foram avaliadas por meio do índice de concordância de Lin, do coeficiente de correlação pelo r de Pearson e pelo método de Bland-Altman. O coeficiente de Lin avalia a força de concordância de dois métodos, cuja inclinação ideal, no gráfico xy é a de 45° e índice igual a 1. O r de Pearson é um índice adimensional, que varia entre -1,0 e +1,0. O sinal de cada coeficiente indica a direção da relação, se ambas as variáveis tendem a aumentar

em conjunto, o coeficiente é positivo, e negativo quando ambos diminuem. O método de Bland-Altman avalia a dispersão entre as médias individuais das duas medidas e as diferenças individuais entre as mesmas, gerando os limites de concordância, cuja diferença ideal é igual a zero. Adicionalmente a análise clínica permitirá avaliar a aceitabilidade dos resultados. O coeficiente de correlação e concordância de Lin apresenta-se fraco quando inferior a 0,90; moderado entre 0,90 a 0,95; substancial de 0,95 a 0,99; quase perfeito quando maior que 0,99. O r de Pearson mostra correlação fraca para r entre 0,3 e 0,5; correlação moderada par r entre 0,5 a 0,7; forte correlação para r superior a 0,7.

Na análise foram comparadas as concentrações da albumina, RAC, Ca, relação Cálcio-creatinina (RCaC), K, Na e RNaK nas amostras de urina de 12h noturna e na primeira da manhã.

Para avaliar a influência do tempo de estase urinária subdividimos os grupos de acordo com o tempo de retenção da urina na bexiga antes da coleta da primeira urina da manhã: ≤ 2 h de retenção (R2h); >2 h e ≤ 4 h de retenção (R2-4h); >4 h e ≤ 6 h de retenção (R4-6h); >6 h e ≤ 8 h de retenção (R6-8h); >8 h e ≤ 10 h48min de retenção (R8-10h). As dosagens de albumina, Ca, K e Na em amostras com os diferentes intervalos de retenção urinária na primeira urina da manhã foram comparadas com as respectivas dosagens em amostras de urina de 12h noturna.

Para avaliar a influência do horário de coleta na primeira urina da manhã na dosagem de albumina, subdividimos os grupos de acordo com o horário da coleta da primeira urina da manhã: amostras colhidas entre 03h50 e 05h59min, albumina manhã (AlbM1), entre 06h e 06h29min, albumina manhã 2 (AlbM2), e entre 06h30 e 08h15min, albumina manhã 3 (AlbM3). As dosagens de albumina em amostras com os diferentes horários de coleta da primeira urina da manhã foram comparadas com as respectivas dosagens em amostras de urina de 12h noturna.

O intervalo de confiança adotado de 95% e o nível de significância, de 0,05. A análise estatística foi realizada utilizando o pacote estatístico Stata (Versão 14.2, Statacorp Lp, College Station, Texas).

5. RESULTADOS

O tempo de retenção urinária da primeira amostra da manhã oscilou, na amostra estudada, de menos de 1h a quase 11h de retenção. O horário de coleta variou de 03h50min às 08h15min da manhã. Do total de 137 voluntários 12,32% colheram com tempo de retenção de até 2h, 33,33% entre 2h e 4h; 21,01%, entre 4h e 6h; 24,64% entre 6h e 8h; e 8,7%, entre 8h e 10h48 min de retenção. Cerca de 60% dos voluntários (82) apresentaram micção a noite, sendo que destes, em torno de 69% (57), urinaram uma vez e 31% (25), duas ou mais vezes.

A TAB.1 mostra as características da população na subamostra do ELSA-Brasil Minas Gerais de um total de 137 voluntários, 67 homens e 70 mulheres. A TFGe pela CKD-EPI foi maior que 90 mL/min/1,73m² para todos os participantes do estudo.

Tabela 1 - Características da população estratificada por sexo

	Total (n=137)	Mulheres (n=70)	Homens (n=67)
Idade (anos) média ± DP	53,8 ± 8,5	54,84 ± 8,61	52,82 ± 8,42
PAS (mmHg) média ± DP	118,2 ± 13,7	115,32 ± 14,25	121,39 ± 12,46
PAD (mmHg) média ± DP	77,18 ± 9,23	75,84 ± 9,27	78,58 ± 9,05
Peso (kg) média ± DP	74 ± 15	67,10 ± 12,63	81,39 ± 14,15
Diabetes n (%)	5 (3,6)	2 (2,8)	3 (4,5)
Uso de diurético n (%)	15 (10)	10 (14)	5 (7,5)
Creatinina (mg/dL) média ± DP	0,69 ± 0,15	0,59 ± 0,093	0,79 ± 0,14
Volume Urinário (mL) média ± DP	1070 ± 551	1043 ± 542	1097 ± 522
*TFGe (mL/min/ 1,73m ²) média ± DP	133,9 ± 31,87	133 ± 34	133,1 ± 28,9

DP: desvio padrão; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

*TFGe estimada pela equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) sem correção por raça.

A TAB 2. mostra a média e desvio padrão (DP) dos analitos dosados no estudo para a população total e estratificada por sexo.

Tabela 2 – Média da albumina, cálcio, sódio e potássio na urina de 12h e na primeira da manhã.

Parâmetro	N total	Media ±DP Total	N mulheres	Média ± DP Mulheres	N homens	Média±DP Homens
Alb12 (mg/L)	123	7,8 5 ± 24,9	66	9,09 ± 32,24	57	6,40 ± 12,04
AlbM (mg/L)	123	5,05 ± 10,95	66	4,73 ± 10,56	57	5,43 ± 11,47
RAC12	123	12,95 ± 8,63	66	15,78 ± 43,00	57	9,67 ± 32,94
RACM	123	7,93 ± 22,71	66	7,25 ± 12,40	57	8,71 ± 30,73
Ca12 (mg/dL)	121	9,5 ± 6,96	63	9,7 ± 7,0	58	9,4 ± 6,9
CaM (mg/dL)	121	9,5 ± 7,25	63	9,6 ± 7,0	58	9,6 ± 6,7
RCaC12	121	138,7 ± 149,6	63	167,2 ± 184,1	58	107,7 ± 91,5
RCaCM	121	125,9 ± 105,1	63	151,7 ± 105,8	58	97,97 ± 97,8
Na12 (mmol/L)	131	104,3 ± 56,9	69	90,2 ± 52,9	62	119,9 ± 57
NaM (mmol/L)	131	108,2 ± 54,0	69	95,5 ± 57,6	62	5,43 ± 11,47
K12 (mmol/L)	131	29,7 ± 17,1	69	28,2 ± 19,4,0	62	32,9 ± 18,8
KM (mmol/L)	131	30,5, ± 18,1	69	28,2 ± 19,4	62	33,0 ± 16,3
RNaK12	131	3,88 ± 2,05	69	3,63 ± 1,82	62	4,16 ± 2,16
RNaKM	131	4,23 ± 2,50	69	4,26 ± 2,84)	62	4,20 ± 2,07
Cr12 (mg/dL)	123	87,6 ± 54,2	66	68,9 ± 45,8	57	109,3 ± 55,4
CrM (mg/dL)	123	96,8 ± 59,8	66	78,4 ± 51,3	57	118,0 ± 62,3

DP: desvio padrão; Alb12: albumina em urina de 12h noturna, AlbM: albumina na primeira urina da manhã; RAC12: relação albumina-creatinina em urina de 12h noturna, RACM: relação albumina-creatinina na primeira urina da manhã; Ca12: cálcio em urina de 12h noturna, CaM: cálcio na primeira urina da manhã; RCaC12: relação cálcio-creatinina em urina de 12h noturna, RCaCM: relação cálcio-creatinina na primeira urina da manhã; Na12: sódio em urina de 12h noturna, NaM: sódio em primeira urina da manhã; K12: potássio em urina de 12 h noturna. KM: potássio na primeira urina da manhã; RNaK12: Relação sódio-potássio em urina de 12h noturna, RNaKM: relação sódio-potássio na primeira urina da manhã; Cr12: creatinina em urina de 12h noturna, CrM: creatinina em primeira urina da manhã. Diferenças observadas no n dos participantes nos diferentes analitos se devem a ausência de dados.

5.1 Albuminúria

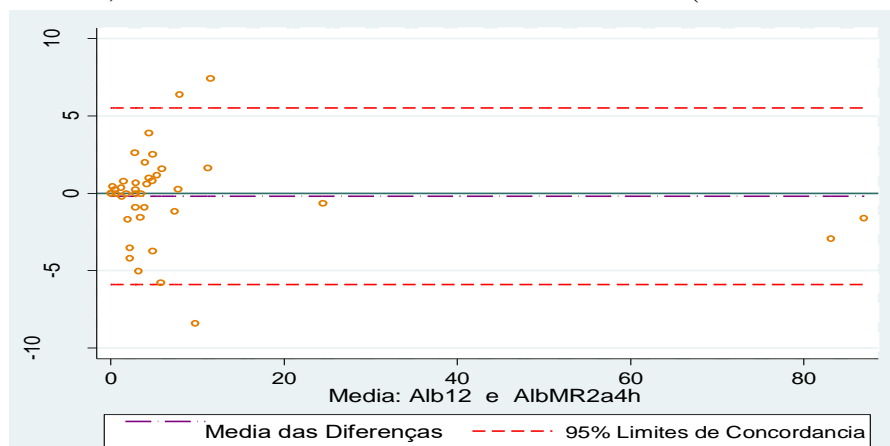
A TAB. 3 mostra os resultados das análises de concordância das medidas de albumina em urina de 12h noturna (Alb12), comparada com a albumina em primeira urina da manhã (AlbM). A comparação dos resultados considerando o tempo de retenção da primeira urina da manhã também é apresentada. O GRAF. 1 destaca a concordância entre os resultados da medida da Alb12 e da AlbMR2-4h pelo método de Bland-Altman. Os melhores coeficientes de correlação ocorreram com a amostra R2-4h e a melhor concordância Bland-altman ocorreu com a amostra R8-10h de retenção urinária, embora a amostra R2-4h também apresente concordância aceitável clinicamente.

Tabela 3 – Correlação e concordância dos resultados da medida de albumina na urina de 12h e na primeira urina da manhã, considerando diferentes tempos de retenção urinária desta última

	N	Coeficientes de correlação		Bland-Altman		
		Lin	r Pearson	Média Diferenças	Desvio Padrão	Limites de Concordância
Alb12 vs. AlbM	123	0,281	0,386	2,81	23,05	-42,35 a 47,99
Alb12 vs. AlbMR2h	15	0,411	0,512	1,20	3,54	-5,75 a 8,15
Alb12 vs. AlbMR2-4h	41	0,987	0,988	-0,18	2,91	-5,89 a 5,15
Alb12 vs. AlbMR4-6h	28	-0,011	-0,108	10,31	47,35	-82,98 a 103,35
Alb12 vs. AlbMR6-8h	30	0,089	0,143	,47	6,43	-11,13 a 14,07
Alb12 vs. AlbMR8-10h	9	0,939	0,961	0,45	0,63	-0,79 a 1,71

Alb12: albumina em urina de 12h noturna, AlbM: albumina na primeira urina da manhã; AlbMR2h: albumina na primeira urina da manhã com retenção ≤ 2 h, AlbMR2-4h: albumina na primeira urina da manhã com retenção >2 e ≤ 4 h; AlbMR4-6h: albumina na primeira urina da manhã com retenção >4 e ≤ 6 h; AlbMR6-8h: albumina na primeira urina da manhã com retenção >6 e ≤ 8 h; AlbMR8-10h: albumina na primeira urina da manhã com retenção >8 e ≤ 10 h48min, vs. – versus.

Gráfico 1 – Diferença das medidas de albumina em urina de 12h noturna (Alb12h) e da albumina na primeira urina da manhã com retenção >2 e ≤ 4 h (AlbMR2-4h) no eixo X, versus a média das duas medidas no eixo Y (dados da tabela 2).



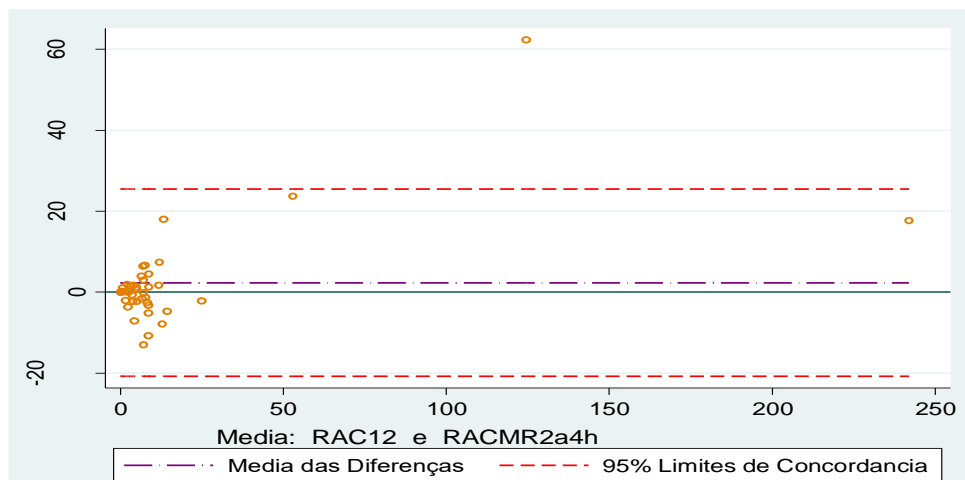
A TAB. 4 mostra os resultados das análises de concordância dos resultados da relação albumina creatinina em urina de 12h noturna (RAC12) com a relação albumina creatinina em urina da manhã (RACM). A comparação dos resultados considerando o tempo de retenção da primeira urina da manhã também é apresentada. O GRAF. 2 destaca a concordância entre os resultados da medida da RAC12 e da RACMR2-4h pelo método de Bland-Altman. Os melhores coeficientes de correlação ocorreram com a amostra R2-4h, e a melhor concordância Bland-altman ocorreu com a amostra R8-10h de retenção urinária. A amostra R2-4h apresenta concordância Bland-Altman não aceitável clinicamente, pois o intervalo do limite de concordância é superior ao valor de referência.

Tabela 4- Correlação e concordância dos resultados da relação albumina-creatinina na urina de 12h noturna e na primeira urina da manhã, considerando diferentes tempos de retenção urinária desta última.

	N	Coeficiente Correlação		Bland-Altman		
		Lin	r Pearson	Média Diferenças	Desvio Padrão	Limites Concordância
RAC12 vs. RACM	123	0,559	0,647	5,05	29,54	-52,84 a 62,96
RAC12 vs. RACMR2h	15	0,788	0,822	1,46	3,08	-4,58 a 7,50
RAC12 vs. RACMR2-4h	41	0,959	0,974	2,30	11,80	-20,83 a 25,44
RAC12 vs. RACMR4-6h	28	-0,016	-0,094	16,76	59,45	-99,77 a 133,29
RAC12 vs. RACMR6-8h	30	0,562	0,596	1,029	3,29	-5,42 a 7,48
RAC12 vs. RACMR8-10h	9	0,778	0,844	0,608	0,959	-1,27 a 2,46

RAC12: relação albumina-creatinina na urina de 12h noturna; RACM: relação albumina-creatinina na primeira urina da manhã; RACMR2h: relação albumina-creatinina na primeira urina da manhã com retenção ≤ 2 h; RACMR2-4h: relação albumina-creatinina na primeira urina da manhã com retenção >2 e ≤ 4 h; RACMR4-6h: relação albumina-creatinina na primeira urina da manhã com retenção >4 e ≤ 6 h; RACMR6-8h: relação albumina-creatinina na primeira urina da manhã com retenção >6 e ≤ 8 h; RACMR8-10h: relação albumina-creatinina na primeira urina da manhã com retenção >8 e ≤ 10 h48min; vs.: versus.

GRÁFICO 2– Diferença das medidas da relação albumina-creatinina na urina de 12h noturna (RAC12) e na primeira urina da manhã com retenção >2 e ≤ 4 h (RACMR2-4h) no eixo X, versus a média das duas medidas no eixo Y (dados da tabela 3)



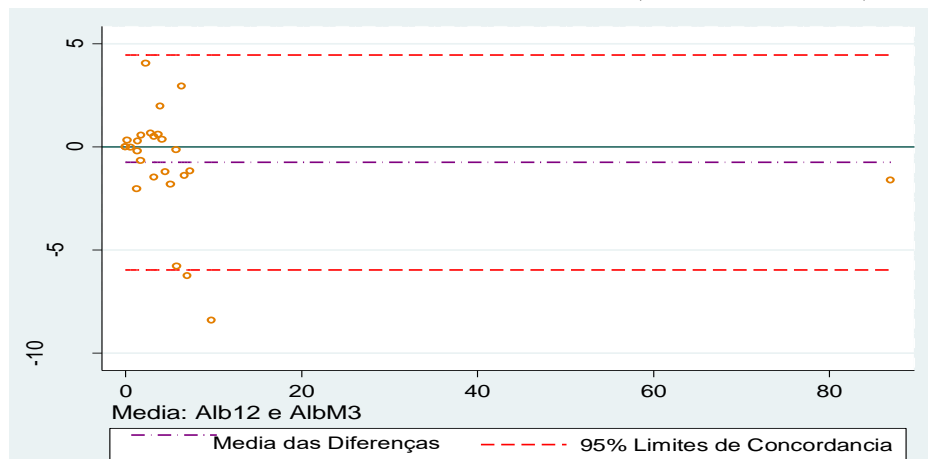
A TAB. 5 mostra a concordância dos resultados da medida da Alb12 e AlbM, considerando o horário de coleta desta última. O GRAF. 3 destaca a concordância entre os resultados da medida da Alb12 e da AlbM3, pelo método de Bland-Altman. Os melhores coeficientes de correlação e concordância de Bland-Altman ocorreram com a amostra AlbM3.

Tabela 5 - Correlação e concordância dos resultados da medida de albumina na urina de 12h noturna e na primeira urina da manhã, considerando o horário de coleta desta última

	N	Coeficientes correlação		Bland Altman		
		Lin	r Pearson	Media das Diferenças	Desvio Padrão	Limites Concordância
Alb12 vs. AlbM1	47	0,154	0,268	6,42	36,65	-65,40 a 78,26
Alb12 vs. AlbM2	50	0,089	0,139	1,28	6,04	-10,56 a 13,13
Alb12 vs. AlbM3	26	0,986	0,987	-0,75	2,65	-5,96 a 4,44

Alb12, albumina em urina de 12h noturna, AlbM1, albumina em primeira urina da manhã colhida entre 03h50min às 05h59min; AlbM2, albumina em primeira urina da manhã colhida entre 6h00min às 06h29min; AlbM3, albumina em primeira urina da manhã colhida entre 06h30min às 08h15min

GRÁFICO 3– Diferença das medidas de albumina em urina de 12 h noturna (Alb12) e na primeira urina da manhã colhida entre 06:30 às 08:15 (AlbM3) no eixo X, versus a média das duas medidas no eixo Y (dados da tabela 4)



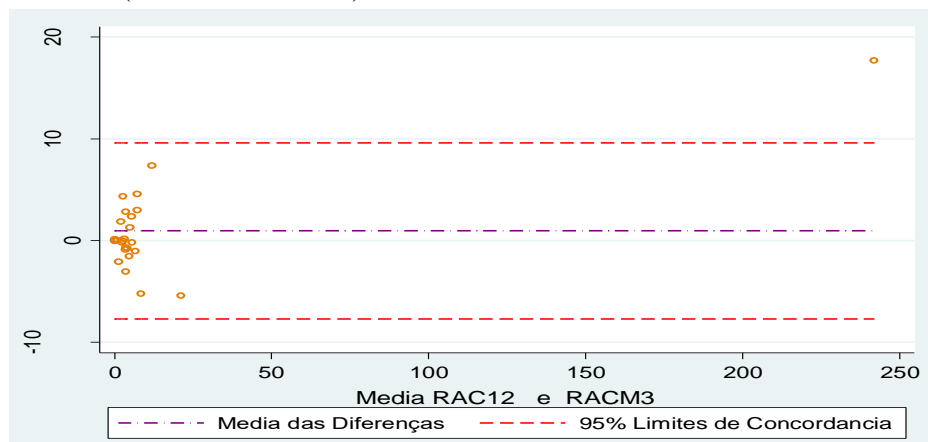
A TAB. 6 mostra os resultados das análises de concordância da RAC12 com a RACM, considerando o horário de coleta da primeira urina da manhã. O GRAF. 4 destaca a concordância entre os resultados da medida da RAC12 e da relação albumina-creatinina em primeira urina da manhã colhida entre 06h30min às 08h15min (RACM3), pelo método de Bland-Altman. Os melhores coeficientes de correlação e concordância de Bland-Altman ocorreram com a amostra AlbM3.

Tabela 6 - Correlação e concordância dos resultados da relação albumina-creatinina na urina de 12h noturna e na primeira urina da manhã, considerando o horário de coleta desta última

	N	Coeficientes de correlação		Bland-Altman		
		Lin	r Pearson	Média das diferenças	Desvio Padrão	Limites Concordância
RAC12 vs. RACM1	47	0,214	0,415	10,76	45,29	-78,01 a 99,55
RAC12 vs. RACM2	50	0,089	0,127	1,82	13,64	-24,91 a 28,55
RAC12 vs. RACM3	26	0,995	0,998	0,95	4,41	-7,61 a 9,61

RAC12, relação albumina-creatinina em urina de 12h noturna, RACM1, relação albumina-creatinina em urina da manhã colhida entre 03h50min e 05h59min; RACM2, relação albumina-creatinina em urina da manhã colhida entre 06h00min e 06h29min; RACM3: relação albumina-creatinina em urina da manhã colhida entre 06h30min e 08h15min.

Gráfico 4 - Diferença das medidas da relação albumina-creatinina em urina de 12h noturna (RAC12) com relação albumina-creatinina em urina da manhã colhida entre 06h30min e 08h15min. (RACM3) no eixo X, versus a média das duas medidas no eixo Y (dados da tabela 5)



A TAB. 7 mostra a distribuição de frequências das amostras pelo tempo de estase e hora de coleta, com o objetivo de identificar alguma predominância entre dois grupos, principalmente da retenção de 2 a 4 h com AlbM3, o que não ocorreu.

Tabela 7 - Distribuição das amostras de albuminúria considerando os diferentes tempos de retenção e a hora de coleta

Tempo de retenção	Hora da coleta	N	%
R2h	AlbM1	4	27
	AlbM2	8	53
	AlbM3	3	20
R2-4h	AlbM1	13	32
	AlbM2	19	46
	AlbM3	9	22
R4-6h	AlbM1	15	54
	AlbM2	6	21
	AlbM3	7	25
R6-8h	AlbM1	12	40
	AlbM2	13	43
	AlbM3	5	17
R8-10h	AlbM1	3	33
	AlbM2	4	45
	AlbM3	2	22

R2h: primeira urina da manhã com retenção ≤ 2 h, R2-4h: primeira urina da manhã com retenção $>2 \leq 4$ h; R4-6h: primeira urina da manhã com retenção $>4 \leq 6$ h; R6-8h primeira urina da manhã com retenção $>6 \leq 8$ h; R8-10h: primeira urina da manhã com retenção $>8 \leq 10$ h48min; M1, primeira urina da manhã colhida entre 03h50min às 05h59min; M2, primeira urina da manhã colhida entre 06h00min às 06h29min; M3, primeira urina da manhã colhida entre 06h30min às 08h15min.

A TAB 8 mostra os resultados das análises de concordância das dosagens de albumina na urina de 12h noturna comparada com a albumina na primeira urina da manhã para as amostras com retenção de 2 a 4h (R2-4h), excluindo as amostras colhidas entre 06h30min e 08h15min (AlbM3). A comparação dos resultados considerando as amostras AlbM3 excluindo as amostras R2-4h também é apresentada. Além disso, uma análise de concordância das dosagens de albumina na urina de 12h noturna comparada com a albumina na primeira urina da manhã no grupo com as duas características de tempo de retenção de 2 a 4h (R2-4h), e colhidas entre 06h e 08h15 min (AlbM3) excluindo os outros horários de coleta e diferentes tempos de retenção, também é apresentada. Foi observada uma piora nos coeficientes de correlação quando se excluiu as amostras com retenção urinaria de 2 a 4 h no subgrupo AlbM3. Uma melhora dos coeficientes de correlação é observado no grupo que contém as duas características: horário da coleta entre 06h e 08h15 min e tempo de retenção de 2 a 4 .

A TAB 9 mostra os resultados das análises de concordância RAC na urina de 12h noturna comparada com a RAC na primeira urina da manhã para as amostras com retenção de 2 a 4h (R2-4h), excluindo as amostras colhidas entre 06h30min e 08h15min (AlbM3). A comparação dos resultados considerando as amostras RACAlbM3 excluindo as amostras R2-4h também é apresentada. Além disso, uma análise de concordância das RAC na urina de 12h noturna comparada com a RAC na primeira urina da manhã no grupo com as duas características de

tempo de retenção de 2 a 4h (R2-4h), e colhidas entre 06h e 08h15 min (AlbM3) excluindo os outros horários de coleta e diferentes tempos de retenção, também é apresentada. Foi observada uma piora nos coeficientes de correlação na RAC quando se excluiu as amostras com retenção urinária de 2 a 4 h no subgrupo AlbM3 ou quando se exclui AlbM3 do subgrupo R2-4h. E observada a melhora dos coeficientes de correlação para a RAC ocorre quando o grupo analisado contém as duas características de horário da coleta entre 06h e 08h15 e tempo de retenção de 2 a 4h.

Tabela 8 – Correlação e concordância dos resultados da albumina na urina de 12h noturna com 3 grupos de amostras da primeira urina da manhã com diferentes características de tempo de retenção e horário da coleta

Grupo	N	Coeficientes correlação		Bland Altman			
		Lin	r Pearson	Media das Diferenças	DP	Limites Concordância	
1	Alb12 vs. (AlbMR2-4h)-AlbM3	32	0,984	0,984	0,224	2,65	-4,97 a 5,92
	Alb12 vs. AlbMR2-4h	41	0,987	0,988	-0,18	2,91	-5,89 a 5,15
2	Alb12 vs. (AlbM3)-AlbMR2-4h	17	0,660	0,686	-0,46	1,95	-4,29 a 3,37
	Alb12 vs. AlbM3	26	0,986	0,987	-0,75	2,65	-5,96 a 4,44
3	Alb12 vs. (AlbMR2-4h)+AlbM3	9	0,991	0,993	-1,61	3,33	-8,14 a 4,92

Grupo1: amostras de primeira urina da manhã com tempo de retenção de 2 a 4h (AlbMR2-4h), excluindo as amostras colhidas entre 06h30min e 08h15min (AlbM3); Grupo2: amostras de primeira urina da manhã colhidas entre 06h30min e 08h15min (AlbM3) excluindo as amostras AlbMR2-4h; Grupo 3: amostras da primeira urina da manhã com as duas características de tempo de retenção de 2 a 4h (AlbMR2-4h), e colhidas entre 06h30min e 08h15 min (AlbM3); Alb12: albuminúria na amostra de 12h noturna; AlbMR2-4h: albuminúria na amostra colhida com 2 a 4 h de retenção urinária. AlbM3: albuminúria em primeira urina da manhã em amostra colhida entre 06h30 min e 08h15min.

Tabela 9 – Correlação e concordância dos resultados da RAC na urina de 12h noturna com 3 grupos de amostras da primeira urina da manhã com diferentes características de tempo de retenção e horário da coleta

Grupo	N	Coeficientes correlação		Bland Altman			
		Lin	r Pearson	Media das Diferenças	DP	Limites Concordância	
1	RAC12 vs. (RACMR2-4h)-RACM3	32	0,844	0,961	2,15	2,99	-23,31 a 27,62
	RAC12 vs. RACMR2-4h	41	0,959	0,974	2,30	11,80	-20,83 a 25,44
2	RAC12 vs. (RACM3)-RAC2-4h	17	0,880	0,901	-0,28	2,25	-4,69 a 4,13
	RAC12 vs. RACM3	26	0,995	0,998	0,95	4,41	-7,61 a 9,61
3	RAC12 vs. (RACMR2-4h)+RACM3	9	0,996	0,999	2,83	6,49	-9,89 a 15,56

Grupo1: relação albumina creatinina na primeira urina da manhã com tempo de retenção de 2 a 4h (RACMR2-4h), excluindo as amostras colhidas entre 06h30min e 08h15min (RACA1bM3); Grupo2: relação albumina creatinina na primeira urina da manhã colhidas entre 06h30min e 08h15min (RACA1bM3) excluindo as amostras RACMR2-4h; Grupo 3: relação albumina creatinina na primeira urina da manhã com as duas características de tempo de retenção de 2 a 4h (RACMR2-4h), e colhidas entre 06h30min e 08h15min (RACM3); RAC12: relação albumina creatinina na amostra de 12h noturna; RACMR2-4h: relação albumina creatinina na primeira urina da manhã com tempo de retenção de 2 a 4 h. RACM3: relação albumina creatinina na primeira urina da manhã em amostra colhida entre 06h30 min e 08h15min.

5.2 Cálcio Urinário

A TAB. 10 mostra os resultados das análises de concordância das dosagens de Ca em urina de 12h (Ca12) comparada com o Ca em primeira urina da manhã (CaM). A comparação dos resultados considerando o tempo de retenção da primeira urina da manhã também é apresentada. Os melhores coeficientes de correlação e a melhor concordância Bland-altman ocorreu com a amostra R8-10h.

Tabela 10 - Correlação e concordância dos resultados de cálcio na urina de 12h noturna com o Ca na primeira urina da manhã, considerando o tempo de retenção urinária desta última.

	N	Coeficientes correlação		Bland-Altman		
		Lin	r Pearson	Média Diferenças	Desvio Padrão	Limites Concordância
Ca12 vs. CaM	121	0,782	0,783	-0,007	4,68	-9,17 a 9,16
Ca12 vs. CaMR2h	14	0,703	0,731	0,308	5,278	-10,03 a 10,65
Ca12 vs. CaMR2-4h	42	0,779	0,782	-0,244	4,379	-8,82 a 8,33
Ca12 vs. CaMR4-6h	27	0,759	0,774	-0,48	4,90	-10,09 a 9,13
Ca12 vs. CaMR6-8h	28	0,681	0,692	1,13	5,11	-8,90 a 11,16
Ca12 vs. CaMR8-10h	10	0,943	0,955	-1,35	3,01	-7,25 a 4,54

Ca12 – dosagem de cálcio na amostra de urina 12h noturna, CaM – dosagem de cálcio na primeira urina da manhã; CaMR 2h- dosagem de cálcio na primeira urina da manhã com retenção ≤ 2 h, CaMR2-4h: dosagem de cálcio na primeira urina da manhã com retenção $>2 \leq 4$ h; CaMR4-6h: dosagem de cálcio na primeira urina da manhã com retenção $>4 \leq 6$ h; CaMR6-8h: dosagem de cálcio na primeira urina da manhã com retenção $>6 \leq 8$ h; CaMR8-10h: dosagem de cálcio na primeira urina da manhã com retenção $>8 \leq 10$ h48min; vs. – versus.

A TAB. 11 mostra os resultados da análise de concordância da relação Ca-creatinina em urina de 12h noturna (RCaC12) com a relação Ca-creatinina em primeira urina da manhã (RCaCM). A comparação dos resultados considerando o tempo de retenção da primeira urina da manhã também é apresentada. Os melhores coeficientes de correlação e a melhor concordância Bland-altman ocorreu com a amostra R8-10.

Tabela 11 - Correlação e concordância da relação do cálcio-creatinina na urina de 12h noturna com relação a relação cálcio-creatinina em primeira urina da manhã, considerando diferentes tempos de retenção urinária desta última

	N	Coeficientes de Correlação		Bland-Altman		
		Lin	r Pearson	Média das diferenças	Desvio Padrão	Limites concordância*
RCaC12 vs.RCaCM	121	0.575	0.614	-12,7	119	-221 a 247
RCaC12 vs. RCaCMR2h	14	0.748	0.806	17,0	68	-116 a 150
RCaC12 vs. RCaCMR2-4h	42	0.700	0.707	-0,7	87	- 171a 169
RCaC12 vs. RCaCMR4-6h	27	0.381	0.475	44,3	219	-382 a 475
RCaC12 vs. RCaCMR6-8h	28	0.922	0.937	5,4	36	-67 a 74
RCaC12 vs. RCaCMR8-10h	10	0.942	0.946	-1,9	28	-57 a 53

*valores multiplicados por 1000

RCaC12, relação cálcio-creatinina em urina de 12h noturna; RCaCM, relação cálcio-creatinina em primeira urina da manhã; RCaCMR2h: relação cálcio-creatinina na primeira urina da manhã com retenção ≤ 2 h, RCaCMR2-4h: relação cálcio-creatinina na primeira urina da manhã com retenção $>2 \leq 4$ h; RCaCM R4-6h: relação cálcio-creatinina na primeira urina da manhã com retenção $>4 \leq 6$ h; RCaCMR6-8h: relação cálcio-creatinina na primeira urina da manhã com retenção $>6 \leq 8$ h; RCaCM R8-10h: relação cálcio-creatinina na primeira urina da manhã com retenção $>8 \leq 10$ h48min, vs. – versus.

5.3 Potássio Urinário

A TAB. 12 mostra os resultados das análises de concordância, das dosagens do K em urina de 12h (K12) comparada com o K na primeira urina da manhã (KM). A comparação dos resultados considerando o tempo de retenção da primeira urina da manhã também é apresentada. Os melhores coeficientes de correlação e a melhor concordância de Bland-Altman ocorreu com a amostra R8-10.

Tabela 12 - Correlação e concordância dos resultados de potássio na urina de 12h noturna e na primeira urina da manhã, considerando diferentes tempos de retenção desta última

	N	Coeficientes de correlação		Bland-Altman		
		Lin	r Pearson	Média Diferenças	Desvio Padrão	Limites Concordância
K12 vs. KM	131	0,594	0,596	-0,71	15,88	-31,85 a 30,43
K12 vs. KMR2h	17	0,138	0,182	-5,69	12,50	-30,20 a 18,81
K12 vs. KMR2-4h	44	0,253	0,255	-1,37	18,36	-37,37 a 34,62
K12 vs.KMR4-6h	29	0,551	0,554	-0,82	14,00	-27,95 a 26,29
K12 vs. KMR6-8h	31	0,732	0,742	2,22	16,90	-31,24 a 35,03
K12 vs. KMR8-10h	10	0,823	0,831	1,90	10,12	-17,95 a 21,75

K12: dosagem de potássio em urina 12h noturna; KM: dosagem de potássio em primeira urina da manhã; KMR 2h: dosagem de potássio na primeira urina da manhã com retenção ≤ 2 h, KMR2-4h: dosagem de potássio na primeira urina da manhã com retenção $>2 \leq 4$ h; KMR4-6h: dosagem de potássio na primeira urina da manhã

com retenção $>4 \leq 6$ h; KMR6-8h: dosagem de potássio na primeira urina da manhã com retenção $>6 \leq 8$ h; KMR8-10h: dosagem de potássio na primeira urina da manhã com retenção $>8 \leq 10$ h48min; vs. – versus.

5.4 Sódio Urinário

A TAB. 13 mostra os resultados das análises de concordância das dosagens do Na em urina de 12h noturna (Na12) comparada com a dosagem do Na em primeira urina da manhã (NaM). A comparação dos resultados considerando o tempo de retenção da primeira urina da manhã também é apresentada. Os melhores coeficientes de correlação e a melhor concordância Bland-altman ocorreu com a amostra R8-10h.

Tabela 13 - Correlação e concordância dos resultados de sódio na urina de 12h noturna e na primeira urina da manhã, considerando o tempo de retenção urinária desta última

	N	Coeficiente correlação		Bland-Altman		
		Lin	r de Pearson	Média Diferenças	Desvio Padrão	Limites Concordância
Na12 vs. NaM	131	0,70	0,70	-3,87	42,65	-87,46 a 79,72
Na12 vs. NaMR2h	17	0,55	0,59	-20,57	52,11	-122,58 a 81,44
Na12 vs. NaMR2-4h	44	0,56	0,56	-6,28	48,92	-102,11 a 89,54
Na12 vs. NaMR4-6h	29	0,67	0,68	0,51	41,28	-81,42 a 80,40
Na12 vs. NaMR6-8h	31	0,85	0,86	-6,75	31,26	-54,26 a 68,01
Na12 vs. NaMR8-10h	10	0,87	0,89	-7,51	21,98	-50,60 a 35,58

Na12: dosagem de sódio em urina 12h noturna; NaM: dosagem de sódio em primeira urina da manhã; NaMR2h: dosagem de sódio em primeira urina da manhã com retenção ≤ 2 h, NaMR2-4h: dosagem de sódio em primeira urina da manhã com retenção $>2 \leq 4$ h; NaMR4-6h: dosagem de sódio em primeira urina da manhã com retenção $>4 \leq 6$ h; NaMR6-8h: dosagem de sódio em primeira urina da manhã com retenção $>6 \leq 8$ h; NaMR8-10h: dosagem de sódio em primeira urina da manhã com retenção $>8 \leq 10$ h48min; vs. – versus

A TAB. 14 mostra os resultados da análise de concordância da relação Na e K em urina de 12 h noturna (RNaK12) com essa mesma relação em primeira urina da manhã (RNaKM). A comparação dos resultados considerando o tempo de retenção da primeira urina da manhã também é apresentada. Os melhores coeficientes de correlação e a melhor concordância Bland-altman ocorreu com a amostra R8-10h.

Tabela 14 - Correlação e concordância da relação sódio-potássio na urina de 12h noturna com a relação sódio-potássio na primeira urina da manhã, considerando o tempo de retenção urinária desta última

	N	Coeficientes de Correlação		Bland-Altman		
		Lin	r de Pearson	Media Diferenças	Desvio Padrão	Limites Concordância
RNaK12 vs. RNaKM	131	0,569	0,567	0,35	2,1	-4,49 a 3,77
RNaK12 vs. RNaKMR2h	17	0,315	0,316	0,14	2,3	-4,46 a 4,79
RNaK12 vs. RNaKMR2-4h	44	0,500	0,510	0,28	2,1	-4,05 a 4,58
RNaK12 vs. RNaKMR4-6h	29	0,678	0,692	0,04	2,1	-4,10 a 4,19
RNaK12 vs. RNaKMR6-8h	31	0,572	0,826	0,82	2,1	-3,42 a 5,06
RNaK12 vs. RNaKMR8-10h	10	0,856	0,906	0,49	0,8	-1,1 a 2,1

RNaK12: Relação sódio-potássio em urina de 12h noturna; RNaKM: Relação sódio-potássio em primeira urina da manhã; RNaKMR2h: Relação sódio-potássio em primeira urina da manhã com retenção ≤ 2 h; RNaKMR2-4h: Relação sódio-potássio em primeira urina da manhã com retenção $>2 \leq 4$ h; RNaKMR4-6h: Relação sódio-potássio em primeira urina da manhã com retenção $4 \leq 6$ h. RNaKMR6-8h: Relação sódio-potássio em primeira urina da manhã com retenção $>6 \leq 8$ h. RNaKMR8-10: Relação sódio-potássio em primeira urina da manhã com retenção $>8 \leq 10$ h40min; vs. – versus.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, a comparação entre as dosagens de albumina em urina de 12h (noturna) e na primeira urina da manhã demonstrou a influência do horário da sua coleta, bem como do tempo de retenção urinária na primeira urina da manhã. Na comparação entre as dosagens de Ca, K e Na em urina de 12h (noturna) e na primeira urina da manhã, a variável que apresentou influência foi um maior período de retenção urinária na primeira urina da manhã.

As dosagens de albumina e da RAC na primeira urina da manhã com coleta realizada entre 06h30min às 08h15min foram as que apresentaram melhor concordância com as dosagens de albumina e da RAC na amostra de urina de 12h. Considerando diferentes tempos de retenção urinária, as dosagens de albumina e da RAC na primeira urina da manhã colhidas após 2 a 4h de retenção foram as que apresentaram melhor concordância com as dosagens de albumina e da RAC na amostra de urina de 12h. Quando comparamos a dosagem de albuminúria e a RAC nas amostras da primeira urina da manhã que apresentaram os dois fatores: retenção urinária de 2 a 4h e coleta entre 06h30min e 08h15min, observamos os melhores índices de correlação e concordância com as dosagens tanto de albumina e quanto da RAC na amostra de urina de 12h. Estes resultados sugerem que essas duas características devam ser recomendadas quando se pretende utilizar as amostras aleatórias para investigação de albuminúria, entretanto, devido ao número reduzido de participantes (n=9) que apresentaram essas características, outros estudos são necessários para confirmar esse achado.

A relação entre as concentrações de albumina e creatinina em uma amostra isolada de urina foi definida como um fator de correção para o volume urinário, mas alguns autores sugerem que, mesmo determinações em coleções de urina obtidas durante períodos de 12 ou 24h, os resultados expressos através da relação albumina/creatinina, podem corrigir possíveis erros da coleta (ZANELLA, 2006), o que motivou o uso das relações com a creatininúria, nas análises desse estudo, mesmo na amostra de 12h.

A influência da hora da coleta da primeira urina da manhã pode ser atribuída ao ritmo circadiano, atividade física e ortostatismo prolongado, entre outros fatores. A albuminúria está sujeita ao ritmo circadiano, similar ao ritmo de filtração glomerular, oscilando 33% em 24h com pico entre 16h às 17h e o nadir entre 02h às 03h; enquanto a excreção de creatinina

urinária oscila 9,4% em período de 24h. Koopman et al., 1998, calculou a proteinúria de 24h, por meio da multiplicação da relação proteína-creatinina, nas amostras com 3 h de retenção, com a excreção de creatinina, estimada pelo peso, sexo e idade.

Estudos que compararam a dosagem de albumina em amostra de urina de 24h e em amostra de 12h noturna, encontraram uma taxa de filtração da albumina 25% menor na amostra de 12h noturna, o que pode ser explicado, além do ciclo circadiano e variabilidade biológica, pela atividade física e a postura do período diurno que levam ao aumento da excreção renal de albumina (ESHOJ, et al., 1987; ; WUERZNER et al., 2014). Por outro lado Chitalia et al. (2001) compararam as dosagens de proteína em urina de 24h e na primeira urina da manhã colhida às 08:00h e obtiveram boa correlação e precisão $r^2=0,97$. As diferenças entre as medidas foram menores do que a variabilidade biológica na excreção de proteinúria, caracterizando os dois métodos como intercambiáveis. Há que se ressaltar que a variabilidade biológica da proteinúria na urina de 24h é descrita como de 35,5% já a albuminúria em primeira urina da manhã é de 36% e na amostra noturna de 29,5%, enquanto creatinina em primeira urina da manhã é de 23%.

Vart et al. (2016) compararam a albuminúria em amostra de 24h (mg/24h) com a RAC (mg/g) em primeira urina da manhã e a classificação em relação à normoalbuminúria (<30 mg/24h ou mg/g), albuminúria moderada (30 a 300 mg/24h ou mg/g) ou severa (>300 mg/24h ou mg/g). Encontrou que 88% dos participantes foram classificados em categorias concordantes independente da amostra utilizada, mas 4% foram reclassificados com maior albuminúria e 7,9% com menor albuminúria usando a RAC. O que pode justificar esse achado, na opinião dos autores, seria o ritmo circadiano que seria influenciado pela postura, atividade física, ingestão de líquido e dieta com menor valor de excreção da albumina durante o período noturno e questões relacionadas com a variabilidade na creatininúria incluída na RAC. Além disso, possíveis perdas de amostra na coleta da urina de 24h poderiam justificar algumas diferenças encontradas. Este estudo utilizou amostras de duas coortes: *Prevention of Renal and Vascular ENDstage Disease* (PREVEND), em que foi solicitada a coleta da primeira urina da manhã sem descrição do período de estase e horário da coleta; e *Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL), em que foi solicitada amostra das 06h às 12h, o momento da coleta deste estudo também pode ter influenciado os resultados encontrados. Em outro estudo Wang et al. (2016) compararam a RAC na primeira urina da manhã coletada em casa com a RAC na segunda amostra da manhã, colhida das 07 às 09h, sem determinar os tempos de estase. As concentrações encontradas

foram altamente correlacionadas sem diferença estatística significativa entre elas, entretanto a prevalência de albuminúria ($\geq 30\text{mg/g}$) foi 2,1% maior, considerando a segunda urina da manhã como critério diagnóstico. Witte et al (2009) avaliou albuminúria nas amostras de 24h e na primeira urina da manhã, e em urina aleatória colhida das 08h às 11h, demonstrando que a albuminúria na primeira urina da manhã apresenta melhor concordância com a dosagem em urina de 24h, quando comparada com amostras de urinas aleatórias colhidas das 08h às 11h. Nesse estudo não foi avaliado o tempo de estase, nem informado o horário da coleta da primeira urina da manhã.

Na comparação entre os diferentes íons, no presente estudo, o tempo de retenção de 8 a 10h apresentou as menores amplitudes pela análise de Bland Altman e com coeficiente de correlação estimado variando de 82-95%. Embora o n desse subgrupo seja de apenas 10 participantes. Essa melhor concordância pode ser atribuída ao tempo de estase de 8 a 10h ser muito próximo ao período de 12h usado como método comparativo. Assim é de se esperar que não apresente impacto significativo no resultado das medidas dos íons. O ritmo circadiano e oscilações na ingestão alimentar podem justificar a necessidade de um maior período de retenção urinária na determinação da excreção desses íons.

As dosagens de Ca, K e Na, em amostra urinária de 12h noturna, comparadas com as amostras na primeira urina da manhã, apresentou a melhor concordância e correlação com as amostras com retenção urinária entre 8 a 10h48min. Esse achado é similar ao descrito por He et al. (1993) que comparou as dosagens dos íons, Ca, K e Na, em amostras de 24h e nas amostras noturna com 8 h de retenção coletadas entre 22h e 06h da manhã, com coeficiente de correlação estimado em média de 80%.

Topal et al. 2008 descreve boa correlação tanto RCaC como na dosagem de Ca na urina de 24h com amostras da primeira urina da manhã colhidas às 08h, mas esse estudo não discrimina o tempo de retenção urinária.

A excreção de Na oscila conforme a ingestão, diferentemente dos íons Ca e K, o Na não apresenta um “sistema tampão”, necessitando de uma regulação através da menor ou maior retenção da água para seu equilíbrio. Luft et al. (1982), em estudo que realizou a coleta e dosagens de Na urinário por 7 dias, encontrou boa correlação entre a excreção de sal na urina noturna com a amostra de urina de 24h. Estes autores observaram que, em dieta de 200 ou 400 mEq/dia a excreção noturna era subestimada em cerca de 18%, enquanto que, em dieta com 10 mEq/dia, a excreção noturna era superestimada. Liu et al. (1979), após estimar a correlação

($r = 0,72$) entre os valores de excreção de Na em urina de 24h e *overnight*, sugeriram a realização de dosagens seriadas de Na em várias amostras de urina noturna para definir a intensidade da excreção de Na. Cogswell et al., (2015) preconiza a coleta de múltiplas amostras de 24h para a dosagem do Na a fim de se minimizar o erro aleatório devido a ingestão de Na. Mann et al. (2010) afirmam que “é impossível de se estimar a excreção de Na em 24h por meio de amostra aleatória”. Por outro lado, um recente trabalho em voluntários residentes em Belo Horizonte, MG, encontrou uma correlação positiva e significativa do Na dosado em amostra aleatória coletada entre 6-9h da manhã, após o desjejum, com a dosagem em urina de 24h (BOTELHO, 2015). Entretanto, esse estudo não discriminou o tempo de retenção urinária da amostra aleatória.

Para a Relação NaK o estudo de Iwahori et al., (2017) concluiu que a média da RNaK em amostras de urinas aleatórias múltiplas coletadas em 4 a 7 dias apresentaram limites de concordância entre -1,03 a 1,18, podendo ser útil para estimar o valor da dosagem do Na urinário da urina de 24 a 48h.

Este trabalho possui algumas limitações. A utilização de amostras de urina cronometrada de 12h noturna como método de referência foi utilizada por ser mais conveniente que a coleta de urina de 24h. A análise de sensibilidade e especificidade da albuminúria em primeira urina da manhã comparado com amostra de 12h noturna, não foi realizada pelo pequeno número de participantes com testes com valores elevados, contudo é interessante observar que os 3 participantes com valores de albumina na urina $\geq 30\text{mg/g}$, foram identificadas tanto na amostra de 12 h como na primeira da manhã com retenção de 2 a 4h.

7 CONCLUSÃO

O tempo de retenção da urina e a hora de sua coleta são variáveis que se mostraram impactantes na realização das dosagens em primeira urina da manhã como alternativa a coleta de amostra de urina cronometrada. Para a pesquisa de albuminúria na primeira urina da manhã, seja utilizando a dosagem de albumina, seja a RAC, o mais adequado seria que a amostra fosse colhida entre 06h30min e 08h15min, com retenção urinária de 2 a 4h. A padronização da coleta para RAC, seguindo esse tempo de retenção e horário de coleta se mostra uma alternativa confiável e cômoda para o paciente.

Na comparação entre as dosagens de Ca, K e Na, na urina 12h (noturna) e na primeira urina da manhã, bem como das RCaC e relação NaK, o tempo de retenção urinária se mostrou como uma variável pré-analítica importante, pois apenas amostras de urina com mais de 8 h de retenção apresentaram concordância e correlação satisfatórias, sugerindo que amostras aleatórias com pouco tempo de retenção não sejam adequadas para a determinação destes analitos. Fato que é reforçado pela ausência de impacto do horário da coleta na comparação entre as dosagens de Ca, K e Na, na urina 12h (noturna) e na primeira urina da manhã (dados não apresentados).

O resultado deste estudo contribuiu para validar a substituição das amostras de urina cronometrada, utilizada na linha de base do ELSA-Brasil e na segunda onda, para a coleta de urina aleatória dos participantes da terceira onda do estudo. Reforçando o uso da amostra de primeira urinada manhã, na pesquisa de albuminúria, que devido a maior facilidade, menor custo e maior reprodutibilidade pode ser realizada tanto nos grandes estudos populacionais, em *screening*, como na abordagem individual, com atenção às variáveis como o horário de coleta e o tempo de estase.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARON, K. J.; SANDERS, P. W. Role of dietary salt and potassium intake in cardiovascular health and disease: a review of the evidence. *Mayo Clin Proc*, v. 88, n. 9, p. 987-95, Sep 2013. ISSN 1942-5546. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24001491> >.

ABURTO, N. J. et al. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*, v. 346, p. f1378, Apr 2013. ISSN 1756-1833. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23558164> >.

ALDERMAN, M. H. Reducing dietary sodium: the case for caution. *JAMA*, v. 303, n. 5, p. 448-9, Feb 2010. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124541> >.

AQUINO, E. M. et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*, v. 175, n. 4, p. 315-24, Feb 2012. ISSN 1476-6256. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234482> >.

ARMSTRONG, J. A. Urinalysis in Western culture: a brief history. *Kidney international*, v. 71, n. 5, p. 384-387, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002057>

ASSADI, F.; MOGHTADERI, M. Preventive Kidney Stones: Continue Medical Education. *Int J Prev Med*, v. 8, p. 67, 2017. ISSN 2008-7802. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28966756> >.

BIGAZZI, R. et al. Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hum Hypertens*, v. 9, n. 10, p. 827-33, Oct 1995. ISSN 0950-9240. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8576899> >.

BINIA, A. et al. Daily potassium intake and sodium-to-potassium ratio in the reduction of blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*, v. 33, n. 8, p. 1509-20, Aug 2015. ISSN 1473-5598. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26039623> >.

Biological Variation Database Specifications. Disponível em <http://www.westgard.com/biodatabase.htm> > (Acessado em 10/10/2016)

BLAINE, J.; CHONCHOL, M.; LEVI, M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 10, n. 7, p. 1257-72, Jul 2015. ISSN 1555-905X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287933> >.

BLAND, J. M. How can I decide the sample size for a study of agreement between two methods of measurement. John Martin Bland, 2004. Disponível em <http://www-users.york.ac.uk/~mb55/meas/sizemeth.htm>

BOTELHO, A.C.C.S. Intervalos de referência para sódio, cloreto e potássio em amostras urinárias isoladas. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da UFMG, 2015. 76p. (Dissertação, mestrado em Patologia).

BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R.; BRUNS, D.E. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. Elsevier Health Sciences. 2012. Chapter 55. Kidney Function Tests. pg. 691-696

CAMERON, J. S. A history of urine microscopy. *Clin Chem Lab Med*, v. 53 Suppl 2, p. s1453-64, Nov 2015. ISSN 1437-4331. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26079823> >.

CATTRAN, D. C. Historical aspects of proteinuria. *Adv Chronic Kidney Dis*, v. 18, n. 4, p. 224-32, Jul 2011. ISSN 1548-5609. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21782128> >.

CHITALIA, V. C. et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol*, v. 55, n. 6, p. 436-47, Jun 2001. ISSN 0301-0430. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11434354> >.

COE, F. L.; WORCESTER, E. M.; EVAN, A. P. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol*, v. 12, n. 9, p. 519-33, 09 2016. ISSN 1759-507X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27452364> >.

COGSWELL, M. E. et al. Use of Urine Biomarkers to Assess Sodium Intake: Challenges and Opportunities. *Annu Rev Nutr*, v. 35, p. 349-87, 2015. ISSN 1545-4312. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25974702> >.

CONKLE, J.; VAN DER HAAR, F. The Use and Interpretation of Sodium Concentrations in Casual (Spot) Urine Collections for Population Surveillance and Partitioning of Dietary Iodine Intake Sources. *Nutrients*, v. 9, n. 1, Dec 2016. ISSN 2072-6643. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28025546> >.

CURHAN, G. C. et al. Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney Int*, v. 59, n. 6, p. 2290-8, Jun 2001. ISSN 0085-2538. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11380833> >.

DEEB, A. et al. The best way to detect elevated albuminuria. *Nephron Clin Pract*, v. 117, n. 4, p. c333-40, 2011. ISSN 1660-2110. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20948231> >.

DELANGHE, J.; SPEECKAERT, M. Preanalytical requirements of urinalysis. *Biochem Med (Zagreb)*, v. 24, n. 1, p. 89-104, 2014. ISSN 1330-0962. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24627718> >.

ESHØJ, O. et al. Comparison of overnight, morning and 24-hour urine collections in the assessment of diabetic microalbuminuria. *Diabet Med*, v. 4, n. 6, p. 531-3, 1987 Nov-Dec 1987. ISSN 0742-3071. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2962808> >.

FEDELI, Ligia G. et al. Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil. *Revista de saude publica*, v. 47, p. 63-71, 2013. Disponível em <https://www.scielosp.org/article/rsp/2013.v47suppl2/63-71/pt/>.

FIRSOV, D.; BONNY, O. Circadian regulation of renal function. *Kidney Int*, v. 78, n. 7, p.

640-5, Oct 2010. ISSN 1523-1755. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664559> >.

FIRSOV, D.; TOKONAMI, N.; BONNY, O. Role of the renal circadian timing system in maintaining water and electrolytes homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*, v. 349, n. 1, p. 51-5, Feb 2012. ISSN 1872-8057. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763748> >.

FOLEY, K.F.; BOCCUZZI, L. Urine calcium: laboratory measurement and clinical utility. *Laboratory Medicine*. v. 41. n. 11. p. 683-686. Nov 2015.

GATLING, W. et al. Microalbuminuria in diabetes: a population study of the prevalence and an assessment of three screening tests. *Diabet Med*, v. 5, n. 4, p. 343-7, 1988 May-Jun 1988. ISSN 0742-3071. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2968883> >.

GINSBERG, J. M. et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med*, v. 309, n. 25, p. 1543-6, Dec 1983. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6656849> >.

GOLDFARB, D. S.; AROWOJOLU, O. Metabolic evaluation of first-time and recurrent stone formers. *Urol Clin North Am*, v. 40, n. 1, p. 13-20, Feb 2013. ISSN 1558-318X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177631> >.

GUMZ, M. L.; RABINOWITZ, L. Role of circadian rhythms in potassium homeostasis. *Semin Nephrol*, v. 33, n. 3, p. 229-36, May 2013. ISSN 1558-4488. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23953800> >.

GUMZ, M. L.; RABINOWITZ, L.; WINGO, C. S. An Integrated View of Potassium Homeostasis. *N Engl J Med*, v. 373, n. 18, p. 1787-8, Oct 2015. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26510039> >.

HE, J. et al. Agreement between overnight and 24-hour urinary cation excretions in southern Chinese men. *Am J Epidemiol*, v. 137, n. 11, p. 1212-20, Jun 1993. ISSN 0002-9262. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8322762> >.

HEDAYATI, S. S. et al. Association of urinary sodium/potassium ratio with blood pressure: sex and racial differences. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 7, n. 2, p. 315-22, Feb 2012. ISSN 1555-905X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22114147> >.

HODGKINSON, A. Sampling errors in the determination of urine calcium and oxalate: solubility of calcium oxalate in HCl-urine mixtures. *Clin Chim Acta*, v. 109, n. 2, p. 239-44, Jan 1981. ISSN 0009-8981. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7471500> >.

HONG, Y. H. et al. Twenty-four hour and spot urine metabolic evaluations: correlations versus agreements. *Urology*, v. 75, n. 6, p. 1294-8, Jun 2010. ISSN 1527-9995. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914693> >.

IWAHORI, T.; MIURA, K.; UESHIMA, H. Time to Consider Use of the Sodium-to-Potassium Ratio for Practical Sodium Reduction and Potassium Increase. *Nutrients*, v. 9, n. 7,

Jul 2017. ISSN 2072-6643. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28678188> >.

IWAHORI, T. et al. Estimating 24-h urinary sodium/potassium ratio from casual ('spot') urinary sodium/potassium ratio: the INTERSALT Study. *Int J Epidemiol*, v. 46, n. 5, p. 1564-1572, Oct 2017. ISSN 1464-3685. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28039381> >.

IWAHORI, T. et al. Six random specimens of daytime casual urine on different days are sufficient to estimate daily sodium/potassium ratio in comparison to 7-day 24-h urine collections. *Hypertens Res*, v. 37, n. 8, p. 765-71, Aug 2014. ISSN 1348-4214. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24718298> >.

JENSEN, J. S. et al. Detecting microalbuminuria by urinary albumin/creatinine concentration ratio. *Nephrol Dial Transplant*, v. 12 Suppl 2, p. 6-9, 1997. ISSN 0931-0509. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9269691> >.

JI, C. et al. Systematic review of studies comparing 24-hour and spot urine collections for estimating population salt intake. *Rev Panam Salud Publica*, v. 32, n. 4, p. 307-15, Oct 2012. ISSN 1680-5348. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23299293> >.

JOOSTEN, M. M. et al. Sodium excretion and risk of developing coronary heart disease. *Circulation*, v. 129, n. 10, p. 1121-8, Mar 2014. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24425751> >.

KDIGO. 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. Acesso dezembro 2015

KONG, Y. W. et al. Sodium and Its Role in Cardiovascular Disease - The Debate Continues. *Front Endocrinol (Lausanne)*, v. 7, p. 164, 2016. ISSN 1664-2392. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28066329> >.

KOOPMAN M.G. et al. Circadian rhythm of proteinuria: consequences of the use of urinary protein:creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4(1):9-14.

KUMAR, D.; BANERJEE, D. Methods of albumin estimation in clinical biochemistry: Past, present, and future. *Clin Chim Acta*, v. 469, p. 150-160, Jun 2017. ISSN 1873-3492. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28410855> >.

LAMBERS HEERSPINK, H. J. et al. Albuminuria assessed from first-morning-void urine samples versus 24-hour urine collections as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality. *Am J Epidemiol*, v. 168, n. 8, p. 897-905, Oct 2008. ISSN 1476-6256. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775924> >.

LEVEY, A. S.; BECKER, C.; INKER, L. A. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review.

JAMA, v. 313, n. 8, p. 837-46, Feb 2015. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25710660> >.

LEVEY, A. S. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, v. 67, n. 6, p. 2089-100, Jun 2005. ISSN 0085-2538. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882252> >.

LIU, K. et al. Can overnight urine replace 24-hour urine collection to assess salt intake? *Hypertension*, v. 1, n. 5, p. 529-36, 1979 Sep-Oct 1979. ISSN 0194-911X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/541044> >.

LUFT, F. C.; FINEBERG, N. S.; SLOAN, R. S. Overnight urine collections to estimate sodium intake. *Hypertension*, v. 4, n. 4, p. 494-8, 1982 Jul-Aug 1982. ISSN 0194-911X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6891373> >.

MANN, S. J.; GERBER, L. M. Estimation of 24-hour sodium excretion from spot urine samples. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, v. 12, n. 3, p. 174-80, Mar 2010. ISSN 1751-7176. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20433530> >.

MARSHALL, S. M. Screening for microalbuminuria: which measurement? *Diabet Med*, v. 8, n. 8, p. 706-11, Oct 1991. ISSN 0742-3071. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1838060> >.

MATTIX, H. J. et al. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol*, v. 13, n. 4, p. 1034-9, Apr 2002. ISSN 1046-6673. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912263> >.

MCDONOUGH, A. A.; YOUNG, J. H. Potassium Homeostasis: The Knowns, the Unknowns, and the Health Benefits. *Physiology (Bethesda)*, v. 32, n. 2, p. 100-111, Mar 2017. ISSN 1548-9221. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28202621> >.

MCFARLANE, P. A. Testing for albuminuria in 2014. *Can J Diabetes*, v. 38, n. 5, p. 372-5, Oct 2014. ISSN 2352-3840. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284700> >.

MENTE, A. et al. Urinary potassium is a clinically useful test to detect a poor quality diet. *J Nutr*, v. 139, n. 4, p. 743-9, Apr 2009. ISSN 1541-6100. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211830> >.

MILER, M.; SIMUNDIĆ, A. M. Low level of adherence to instructions for 24-hour urine collection among hospital outpatients. *Biochem Med (Zagreb)*, v. 23, n. 3, p. 316-20, 2013. ISSN 1330-0962. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24266301> >.

MILL, J. G. et al. Correlation between sodium and potassium excretion in 24- and 12-h urine samples. *Braz J Med Biol Res*, v. 45, n. 9, p. 799-805, Sep 2012. ISSN 1414-431X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782553> >.

MOGENSEN, C. E. et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care*, v. 18, n. 4, p. 572-81,

Apr 1995. ISSN 0149-5992. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7497874> >.

MURAKAMI, K. et al. Sensitivity and specificity of published strategies using urinary creatinine to identify incomplete 24-h urine collection. *Nutrition*, v. 24, n. 1, p. 16-22, Jan 2008. ISSN 0899-9007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17996421> >.

NEWMAN, D. J. et al. Urinary protein and albumin excretion corrected by creatinine and specific gravity. *Clin Chim Acta*, v. 294, n. 1-2, p. 139-55, Apr 2000. ISSN 0009-8981. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10727680> >.

O'HARE, A. M. et al. Prognostic implications of the urinary albumin to creatinine ratio in veterans of different ages with diabetes. *Arch Intern Med*, v. 170, n. 11, p. 930-6, Jun 2010. ISSN 1538-3679. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20548004> >.

PALMER, B. F.; CLEGG, D. J. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ*, v. 40, n. 4, p. 480-490, Dec 2016. ISSN 1522-1229. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27756725> >.

PIETINEN, P.; TANSKANEN, A.; TUOMILEHTO, J. Assessment of sodium intake by a short dietary questionnaire. *Scand J Soc Med*, v. 10, n. 3, p. 105-12, 1982. ISSN 0300-8037. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7156915> >.

PRICE, C. P.; NEWALL, R. G.; BOYD, J. C. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem*, v. 51, n. 9, p. 1577-86, Sep 2005. ISSN 0009-9147. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16020501> >.

RAOUFINIA, R. et al. Overview of Albumin and Its Purification Methods. *Adv Pharm Bull*, v. 6, n. 4, p. 495-507, Dec 2016. ISSN 2228-5881. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28101456> >.

ROBLES, N. R. et al. Prevalence of abnormal urinary albumin excretion in a population-based study in Spain: results from the HERMEX Study. *Eur J Clin Invest*, v. 42, n. 12, p. 1272-7, Dec 2012. ISSN 1365-2362. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22998081> >.

SAYDAH, S. H. et al. Albuminuria prevalence in first morning void compared with previous random urine from adults in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-2010. *Clin Chem*, v. 59, n. 4, p. 675-83, Apr 2013. ISSN 1530-8561. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23315482> >.

SCHMIDT, M. I. et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*, v. 44, n. 1, p. 68-75, Feb 2015. ISSN 1464-3685. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585730> >.

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). *Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica para coleta de Sangue Venoso*. 2005.

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML): coleta e preparo da amostra biológica. 2014.

STEPHEN, R. et al. Albuminuria: when urine predicts kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med*, v. 81, n. 1, p. 41-50, Jan 2014. ISSN 1939-2869. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24391106> >.

TOPAL, C. et al. Diurnal rhythm of urinary calcium excretion in adults. *Ren Fail*, v. 30, n. 5, p. 499-501, 2008. ISSN 1525-6049. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18569929> >.

TUTTLE, K. R. et al. Urinary albumin and insulin as predictors of coronary artery disease: An angiographic study. *Am J Kidney Dis*, v. 34, n. 5, p. 918-25, Nov 1999. ISSN 0272-6386. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561150> >.

UUSI-RASI, K.; KÄRKKÄINEN, M. U.; LAMBERG-ALLARDT, C. J. Calcium intake in health maintenance - a systematic review. *Food Nutr Res*, v. 57, 2013. ISSN 1654-661X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23687486> >.

VART, P. et al. Urine Albumin-Creatinine Ratio Versus Albumin Excretion for Albuminuria Staging: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Am J Kidney Dis*, v. 67, n. 1, p. 70-8, Jan 2016. ISSN 1523-6838. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26188433> >.

VERONESE, F. V. et al. Performance of CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate as compared to MDRD equation in South Brazilian individuals in each stage of renal function. *Clin Chem Lab Med*, v. 52, n. 12, p. 1747-54, Dec 2014. ISSN 1437-4331. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24940711> >.

WITTE, E. C. et al. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol*, v. 20, n. 2, p. 436-43, Feb 2009. ISSN 1533-3450. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092125> >.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Reducing salt intake in populations: report of a WHO forum and technical meeting, 5-7 October 2006, Paris, France. 2007.

WUERZNER, G.; FIRSOV, D.; BONNY, O. Circadian glomerular function: from physiology to molecular and therapeutical aspects. *Nephrol Dial Transplant*, v. 29, n. 8, p. 1475-80, Aug 2014. ISSN 1460-2385. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516223> >.

YAGISAWA, T.; CHANDHOKE, P. S.; FAN, J. Comparison of comprehensive and limited metabolic evaluations in the treatment of patients with recurrent calcium urolithiasis. *J Urol*, v. 161, n. 5, p. 1449-52, May 1999. ISSN 0022-5347. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210370> >.

YANG, Q. et al. Sodium and potassium intake and mortality among US adults: prospective data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*, v. 171, n. 13, p. 1183-91, Jul 2011. ISSN 1538-3679. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747015> >.

YILMAZ, G. et al. Are preservatives necessary in 24-hour urine measurements? Clin Biochem, v. 41, n. 10-11, p. 899-901, Jul 2008. ISSN 1873-2933. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18371307> >.

ZACCHIA, M. et al. Potassium: From Physiology to Clinical Implications. Kidney Dis (Basel), v. 2, n. 2, p. 72-9, Jun 2016. ISSN 2296-9381. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27536695> >.

ZANELLA, M.T.. Microalbuminúria: fator de risco cardiovascular e renal subestimado na prática clínica. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. v. 50. p. 313-321. Abr 2006.

ZANOCCO, J. A. et al. Race adjustment for estimating glomerular filtration rate is not always necessary. Nephron Extra, v. 2, n. 1, p. 293-302, Jan 2012. ISSN 1664-5529. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23243414> >.

APÊNDICE A: QUESTIONÁRIO DO ESTUDO DE EQUIVALÊNCIA – URINA 12 HORAS VS. PRIMEIRA URINA DA MANHÃ

ATENÇÃO: apenas marcar o sexo, não é uma pergunta.

Sexo do (a) participante:

masculino

feminino

Questão 01. *“Estamos realizando um pequeno estudo para avaliar se as dosagens na amostra de urina de 12 horas noturna, que é feita atualmente no ELSA, podem ser realizadas de forma mais simples, ou seja, utilizando apenas uma amostra da primeira urina da manhã. Para isso, precisamos de duas amostras de urina, aquela de 12 horas e mais uma da primeira urina da manhã. O Sr. (a) gostaria de participar?”*

Inelegível → agradecer e continuar com o fluxo normalmente

Não aceitou a participar → agradecer e continuar com o fluxo normalmente

Sim, aceitou a participar → agradecer, entregar o formulário do estudo de equivalência e passar as orientações para a coleta Apêndice 2. Siga com as orientações que estão a seguir.

APÊNDICE B – ORIENTAÇÕES PARA A COLETA DA URINA DE 12 HORAS NOTURNA E PRIMEIRA URINA DA MANHÃ.

Prezado(a) participante, por favor, responda as perguntas abaixo e leve este formulário preenchido no dia de sua visita ao Centro de Pesquisa ELSA

Questão 01. Qual foi horário que o(a) senhor(a) urinou pela última vez antes de dormir?

__ __: __ __ horas

Questão 02. O(A) senhor(a) urinou na madrugada? Se sim, por favor, anote o(os) horário(s)

__ __: __ __ horas

__ __: __ __ horas

Questão 03. Qual foi horário que o(a) senhor(a) urinou pela primeira vez ao acordar realmente, ou seja, o horário que o(a) senhor(a) urinou naquele frasco 2 que lhe foi entregue?

__ __: __ __ horas

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP


Parecer nº. ETIC 186/06

**Interesse: Prof. (a) Sandhi Maria Barreto
Depto. De Medicina Preventiva e Social
Faculdade de Medicina -UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 28 de junho de 2006 o projeto de pesquisa intitulado “**ELSA - Estudo longitudinal da saúde do adulto.**” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

APÊNDICE C – POSTER APRESENTADO NO MEETING AACC 2017

A-237

Equivalence of urine albumin to creatinine ratio measurements in 12h overnight urine and first morning urine

L. J. Tolentino¹, C. B. Maluf¹, R. C. Figueiredo², R. C. P. dos Reis¹, P. G. Vidigal¹. ¹School of medicine. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, ²School of medicine. Universidade Federal de São João Del Rei, São João Del Rei, Brazil

Background: Sustained albuminuria is a criteria for diagnosis of chronic kidney disease. Its early identification with adequate management reduces cardiovascular and renal risk, especially in hypertensives and diabetics. Albuminuria measured with timed urine is the gold standard, but its collection is laborious and susceptible to errors. Urine albumin to creatinine ratio (UACR) in random sample is an alternative to the gold standard. The aim of this study was to evaluate the equivalence between albuminuria in 12h urine (overnight) compared to first void urine considering the urinary stasis interval and the collection time. **Methods:** 123 participants collected urine for 12h, beginning in the evening. The urine overnight was stored in bottle 1, and kept in the refrigerator. First morning urine, identified as the urine performed after waking up, was collected in bottle 2. The hour of all urine collections were registered. Samples were analyzed using the Vitros 5600 Ortho Clinical Diagnostics Integrated System (Raritan, New Jersey), at the same analytical run. Equivalence between two samples was evaluated using Lin's, Pearson's and Bland Altman's methods. **Results:** Strong correlation and accordance between tests in samples with a 2 to 4 h stasis interval was found, being stronger if collected between 06:30 and 08:15 a.m (TAB.1). **Conclusion:** Although UACR is recommended for detection of albuminuria, lack of standardization of sample characteristics is a barrier to its reliability. Our results indicate that the best sample is obtained between 06:30 and 08:15 a.m. after a retention interval of 2 to 4 hours which may contribute for better standardization of albuminuria dosages. TABLE 1

	N	CORRELATION COEFFICIENT		BLAND ALTMAN		
		Lin	r's Pearson	Mean difference	Standard deviation	Limits of agreement
UACR 12 h vs UACRm	123	0,558	0,646	-4,927	29,57	-62,88
UACR 12 h vs UACR 2-4h	41	0,958	0,974	2,67	11,76	-20,38
UACR 12h vs UACR 6:30	26	0,994	0,997	0,48	5,16	-9,631

UACR: Urine albumin to creatinine ratio; UACR 12 h: in 12h overnight urine samples; UACRm: in morning urine samples; UACR 2-4h: in samples with stasis time of 2 to 4 h; UACR 6:30: collected between 06:30 and 08:15 am.

the calibration factor and a day for each lot number. Each day when the reagent cards were analyzed using tests in the actual laboratory, the calibration factor change deviates from the instrument that use calibrated small-volume tests, there BUN, Ca, cholesterol, CI at the time of exceeding γ -GT, TP and TG, it is of limit. When applying the exceeded obtained from with the manufacturer's were required to shorten t to increase the recommended as ALT, amylase, AST, BI the limit for 7 days. **Con** are applied as the acceptance be changed. Therefore, it to the appropriate calibration interval suggest

A-239

Evaluation of hemolytic troponin I immunoassay

Y. Huang, L. Jiang. Provincial People's Hospital

Background: Hemolysis clinical laboratory test result on ABBOTT immunoassay most important markers for **Methods:** None-hemolyzed and spiked with hemolysis free hemoglobin levels at Each group contains 10 samples ng/L, 33.1 ng/L, 63.4 ng/L ng/L and 5257.7 ng/L. H triplicate on i2000 analyzer **Results:** ABBOTT hs-cT When applied a previous method, no hs-cTnI results were obtained 18.2 ng/L (22.0%) at the observed clinically. Accepted

**APÊNDICE D – Manuscrito a ser traduzido e submetido ao Periódico Nephrology
Dialyses Transplantation**

Relação albumina/creatinina (RAC) na primeira urina da manhã: influência do horário de coleta e do tempo de retenção urinária

Autores:

Leones José Tolentino – Tolentino L.J.

Programa de Pós-Graduação em Patologia – FM/UFMG

CPF 49795430653

Rua Muzambinho, 330

Pedro Guatimosim Vidigal – Vidigal PG

CPF 599 191 756 68

Departamento de Propedêutica Complementar – FM/UFMG

Chams Bicalho Maluf – Maluf CB

CPF 658 462 066 20

Departamento de Propedêutica Complementar – FM/UFMG

Autor para correspondência

Pedro Guatimosim Vidigal

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Av. Alfredo Balena, 190, sala 403, Santa Efigênia

CEP 30130-100 Belo Horizonte – MG. Brasil

Tel. 55 31 34099774

E-mail: pedrovidigal@ufmg.br

TÍTULO: Relação albumina/creatinina (RAC) na primeira urina da manhã: influência do horário de coleta e do tempo de retenção urinária

RESUMO:

Introdução: A albuminúria é um fator de risco independente para lesão renal e eventos cardiovasculares. A sua dosagem pode ser feita em urina aleatória ou em urina cronometrada de 12h ou 24h. Porém, devido a sua coleta inconveniente e susceptível a erros, a medida da relação entre a albuminúria e a creatininúria (RAC) em amostra aleatória é uma alternativa reprodutível e mais prática. **Objetivos:** Avaliar a concordância entre a concentração de albumina e a relação albuminúria-creatininúria na amostra de urina de 12h noturna e na primeira urina da manhã, considerando o tempo de retenção urinária e o horário de coleta da primeira urina da manhã. **Material e Métodos:** Os 123 voluntários foram orientados para efetuar a coleta de urina de 12h noturna e a primeira urina da manhã. As amostras foram entregues para a equipe do laboratório que validou o processo de coleta. As dosagens foram realizadas em média 90 dias após o armazenamento a -80° C, pelo equipamento Sistema Integrado Vitros 5600 Ortho Clinical Diagnostics (Raritan, New Jersey). A análise da concordância entre as dosagens foi avaliada por meio dos coeficientes de Lin, pelo r de Pearson e pelo método de concordância de Bland-Altman. Para avaliar a influência da hora de coleta e do tempo de retenção urinária da primeira urina da manhã, os grupos foram subdivididos de acordo com o horário de coleta e com o tempo de retenção urinária. **Resultados:** As dosagens de albumina e RAC nas amostras da primeira urina da manhã colhidas no horário entre 06h30min e 08h15min ou com 2 a 4h de retenção urinária foram as que apresentaram melhores coeficientes de correlação de Lin ($>0,95$) e Pearson ($>0,97$) e concordância pelo método de Bland-Altman, quando comparadas com as dosagens nas amostras de urina de 12h noturna. **Conclusão:** Este estudo sugere que a primeira urina da manhã coletada entre 06h30min e 08h15min, com retenção urinária de 2 a 4h, possa ser a amostra de escolha para as dosagens de albuminúria e creatininúria na rotina laboratorial, para a determinação da RAC.

Palavras chave: urina, fase pré-analítica, albuminúria, Relação albumina creatinina (RAC)

INTRODUÇÃO

A albuminúria é prevalente em cerca de 3-5% da população geral e em até 10% em grupos de risco como hipertensos e diabéticos. Relaciona-se com a instalação e a progressão da doença glomerular renal. É o marcador mais precoce de doença glomerular quando comparado com a alteração na taxa de filtração glomerular. A albuminúria pode ser transitória em situações como: atividade física, febre, infecção do trato urinário, entre outras. Pacientes com albuminúria, maior ou igual a 30 mg por 24h se mantida por pelo menos 3 meses, reflete uma alteração na estrutura da parede do capilar glomerular e é um dos critérios para o diagnóstico de doença renal crônica segundo o *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (KDIGO CKD) guideline*. A albuminúria persistente é considerada critério de risco independente para doença renal e sua progressão, para eventos cardiovasculares, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca e risco de morte. A sua identificação precoce com manejo adequado reduz o risco cardiovascular e renal, principalmente em pacientes hipertensos e diabéticos (Bigazzi et al. 1995; Tuttle et al. 1999; Levey et al., 2015; Mogensen et al., 1995; Stephen et al., 2014).

A dosagem da albuminúria pode ser feita em urina aleatória ou em urina cronometrada de 12h ou 24h, sendo a última considerada o padrão ouro. Porém sua coleta é pouco conveniente e susceptível a erros como perda de material, armazenamento inadequado e período de tempo de coleta incorreto. (Delanghe & Speeckaert, 2014). Devido a essas dificuldades, a medida da relação entre a albuminúria e a creatininúria (RAC) em amostra aleatória é uma opção reprodutível e uma alternativa mais prática à trabalhosa coleta da amostra de urina cronometrada (Lambers Heerspink et al., 2008; Jensen, et al., 1997).

Estudos comparando a RAC na primeira urina da manhã com albuminúria em urina de 24h encontraram sensibilidade de 88-100% e especificidade de 81-100% (Marshall, 1991). A RAC é determinada a partir de uma amostra aleatória de urina, sendo a primeira da manhã preferível por ter menor variabilidade biológica (Mogensen et al. 1995). Estudos que comparam a dosagem de albumina e a RAC em primeira amostra da manhã de urina com a urina de 12h noturna são escassos.

O objetivo desse trabalho foi avaliar a concordância entre a concentração de albumina e a relação albuminúria-creatininúria na amostra de urina de 12h noturna e na primeira urina da manhã, considerando o tempo de retenção urinária e o horário de coleta da primeira urina da manhã.

MÉTODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal realizado numa amostra de conveniência de 123 participantes do Centro de Investigação ELSA de Minas Gerais, sendo 66 mulheres e 57 homens, da segunda onda do estudo.

O ELSA-Brasil é um estudo de coorte, multicêntrico envolvendo instituições públicas de ensino e pesquisa de seis estados brasileiros. A linha de base do ELSA-Brasil foi realizada entre 2008 a 2010 com indivíduos entre 35 -74 anos e a segunda onda do estudo ocorreu entre 2012 a 2014. O protocolo da pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética de cada instituição e pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento. Informações detalhadas da metodologia do ELSA-Brasil estão descritas em publicações anteriores (Aquino et al., 2012; Schmidt et al., 2014). Os voluntários da segunda onda do ELSA-Brasil em Minas Gerais foram convidados a participar do estudo até se obter o número mínimo de 100 participantes, conforme recomendado por Bland (2004), sendo 50 homens e 50 mulheres. Foram elegíveis para o estudo todos os participantes que aceitaram coletar a primeira urina da manhã junto com a urina de 12h e que não estivessem em uso de medicação tópica ou em fase menstrual, no caso de mulheres. Para coleta das amostras de urina o participante recebeu orientação verbal e por escrito, por meio de formulário onde deveriam ser registrados os horários das coletas durante o período de 12h noturna e a primeira da manhã. Foram fornecidos dois frascos de polietileno para coleta de urina, com boca larga e tampa de rosca e identificados para obtenção de amostras urinárias noturna (12h) e primeira urina da manhã.

Para a coleta do material, o participante deveria iniciar a coleta de urina de 12h na tarde ou noite anterior, esvaziando a bexiga, urinando no vaso sanitário e registrando esse horário exato que marca o início da coleta. Essa urina é descartada porque já estava na bexiga antes do período da coleta. Durante as 12h seguintes, sempre que tivesse vontade de urinar deveria coletar no frasco 1, que seria mantido em geladeira. O participante deveria manter um lembrete no banheiro para realizar a micção no frasco 1, no período noturno e registrar os horários. A micção realizada ao se levantar da cama pela manhã deveria ser realizada no frasco 2, com registro do horário e identificação do frasco como “primeira urina da manhã”. Os frascos 1 e 2 juntamente com o formulário de registro foram entregues para a equipe do laboratório que validou o processo de coleta com o participante, anotando o volume medido. O frasco 2 com a primeira urina da manhã foi homogeneizado e alíquota de 2,0 mL foi

retirada para realização das dosagens. Em seguida todo o volume do frasco 2 foi medido e adicionado ao frasco 1, completando o volume de 12h, que após ser homogeneizado e medido outra alíquota da urina de 12h foi separada para o estudo. As alíquotas foram conservadas sob refrigeração a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, até a realização das dosagens.

As amostras foram analisadas na Unidade Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da UFMG/Ebserh, utilizando o Sistema Integrado Vitros 5600 Ortho Clinical Diagnostics (Raritan, New Jersey). Para a determinação da concentração de albuminúria o método utilizado foi a imunoturbidimetria e para creatininúria, o método cinético colorimétrico de dois pontos. As medições ocorreram em média três meses após as coletas, quando as amostras foram retiradas do freezer $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, deixadas em temperatura ambiente até se liquefazer completamente e homogeneizadas por movimentos de rotação, com verificação da turbidez, previamente à análise. As dosagens nas duas amostras de urina de cada participante ocorreram na mesma corrida analítica. O Laboratório do Hospital das Clínicas da UFMG/Ebserh participa do Programa de Excelência para Laboratórios Médicos – PELM da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica Medicina Laboratorial. Todas as corridas analíticas foram validadas através do controle interno, com coeficiente de variação (CV) de 4,3% para albuminúria e 5,0% para creatininúria. A taxa de filtração glomerular (TFGe) foi estimada por meio da equação Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). A correção por raça não foi empregada neste estudo, em conformidade com os resultados dos estudos de validação dessa fórmula no Brasil (Zanocco et al., 2012; Veronese et al., 2014).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A equivalência entre as dosagens da albumina na urina de 12h noturna e na primeira urina da manhã foi avaliada por meio do índice de concordância de Lin, do coeficiente de correlação pelo r de Pearson e da média das diferenças entre os resultados pelo método de Bland Altman. Na análise foram comparadas a RAC e as concentrações da albumina nas duas amostras. Para avaliar a influência do tempo de estase urinária, subdividimos os grupos de acordo com o tempo de retenção da urina na bexiga antes da coleta da primeira urina da manhã: R2h (≤ 2 h de retenção); R2-4h (>2 h a ≤ 4 h de retenção); R4-6h (>4 h a ≤ 6 h de retenção); R6-8h (>6 h a ≤ 8 h de retenção); R8-10h (>8 h ≤ 9 h50min de retenção). As dosagens de albuminúria e creatininúria nas amostras com os diferentes intervalos de retenção urinária da primeira urina da manhã foram comparadas com as respectivas dosagens em amostras de 12h noturna.

Para avaliar a influência do horário de coleta da primeira urina da manhã analisamos a equivalência da RAC e dosagem de albumina em urina de 12h (Alb12), com a albumina na primeira urina da manhã (AlbM) para amostras colhidas entre 03:50 e 05:59 (AlbM1), entre 06:00 e 06:29 (AlbM2), e entre 06:30 e 08:15 (AlbM3). A análise estatística foi realizada utilizando o pacote estatístico Stata (Versão 14.2, Statacorp Lp, College Station, Texas).

RESULTADOS

A TAB.1 mostra as características da população na subamostra do ELSA-Brasil Minas Gerais de um total de 123 voluntários, 57 homens e 66 mulheres. A TFG_e pela equação CKD-EPI foi maior que 90 mL/min/1,73m² para todos os participantes do estudo.

TABELA 1
Características da população estratificada por sexo

	Total (n=123)	Mulheres (n=66)	Homens (n=57)
Idade (anos) média ± DP	54 ± 8,7	54,84 ± 8,61	52,82 ± 8,42
PAS (mmHg) média ± DP	118 ± 13	115,32 ± 14,25	121,39 ± 12,46
PAD (mmHg) média ± DP	77 ± 9	75,84 ± 9,27	78,58 ± 9,05
Peso (kg) média ± DP	74 ± 15,5	67,10 ± 12,63	81,39 ± 14,15
Diabetes n (%)	5 (4,0%)	2(3,0%)	3(5,2%)
Uso de diurético n (%)	12(9,7%)	8(12%)	4(7,0%)
Creatinina (mg/dL) media ± DP	0,69 ± 0,15	0,59 ± 0,095	0,79 ± 0,14
Volume Urinário (mL) média ± DP	1041 ± 511	1083 ± 473	993 ± 553
*TFG _e (mL/min/1,73m ²) média ± DP	133 ± 32	133,47 ± 34,76	133,15 ± 29,87
Alb12 (mg/L) média ± DP	7,8 5 ± 24,9	9,09 ± 32,24	6,40 ± 12,04
AlbM (mg/L) media ± DP	5,05± 10,95	4,73 ± 10,56	5,43 ± 11,47
RAC12 (mg/g) media ± DP	12,95± 8,63	15,78 ± 43,00	9,67 ± 32,94
RACM (mg/g) media ± DP	7,93 ± 22,71	7,25 ± 12,40	8,71 ± 30,73

DP: desvio padrão; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; Alb12: albumina em urina de 12h noturna; AlbM: albumina em primeira urina da manhã; RAC12: relação albumina-creatinina em urina de 12h noturna; RACM relação albumina-creatinina em primeira urina da manhã.

TFG_e: taxa de filtração glomerular estimada pela equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) sem correção por raça.

A TAB. 2 mostra os resultados das análises de concordância dos resultados da relação albumina-creatinina na urina de 12 h noturna (RAC12h) com a RAC manhã (RACM). A comparação dos resultados considerando o tempo de retenção da primeira urina da manhã também é apresentada. Os melhores coeficientes de correlação ocorreram com a amostra R2-

4h, já a concordância de Bland-Altman mostrou intervalo superior ao valor de referencia. A análise da comparação de dosagens Alb12 vs. AlbM, também apresentou os melhor coeficientes de correlação para a amostra R2-4h, com coeficiente de Lin de 0,987, r de Pearson 0,988.

TABELA 2

Correlação e concordância dos resultados da relação albumina-creatinina na urina de 12 h noturna e na primeira urina da manhã, considerando diferentes tempos de retenção urinária

	N	Coeficiente de Correlação		Bland-Altman		
		Lin	r de Pearson	Média das Diferenças	Desvio Padrão	Limites de Concordância
RAC12h vs. RACM	123	0,559	0,647	5,05	29,54	-52,84 a 62,96
RAC12h vs. RACMR2h	15	0,788	0,822	1,46	3,08	-4,58 a 7,50
RAC12h vs. RACMR2-4h	41	0,959	0,974	2,30	11,80	-20,83 a 25,44
RAC12h vs. RACMR4-6h	28	-0,016	-0,094	16,76	59,45	-99,77 a 133,29
RAC12h vs. RACMR6-8h	30	0,562	0,596	1,029	3,29	-5,42 a 7,48
RAC12h vs. RACMR8-10h	9	0,778	0,844	0,608	0,959	-1,27 a 2,46

RAC12h: relação albumina-creatinina na urina de 12 h noturna; RACM: relação albumina-creatinina na primeira urina da manhã; RACMR2h: relação albumina-creatinina na primeira urina da manhã com até 2 h de retenção urinária; RACMR2-4h: relação albumina-creatinina na primeira urina da manhã com 2 a 4 h de retenção urinária; RACMR4-6h: relação albumina-creatinina na primeira urina da manhã com 4 a 6 h de retenção urinária; RACMR6-8h: relação albumina-creatinina na primeira urina da manhã com 6 a 8 h de retenção urinária; RACMR8-10h: relação albumina-creatinina na primeira urina da manhã com 8 a 10 h de retenção urinária; vs.: versus

A TAB. 3 mostra os resultados das análises de concordância da RAC12h com a RACM, considerando o horário de coleta da primeira urina da manhã. Os melhores coeficientes de correlação e concordância de Bland-Altman ocorreram com a amostra AlbM3. A análise da comparação de dosagens Alb12 vs. AlbM3, também apresentou os melhores coeficientes de correlação e concordancia para a amostra R2-4h, com coeficiente de Lin de 0,986, r de Pearson 0,987, limites de concordancia de Bland-Altman de -5,96 a 4,44.

TABELA 3
Correlação e concordância dos resultados da relação albumina-creatinina na urina de 12 h noturna e na primeira urina da manhã, considerando o horário de coleta

	N	Coeficientes de correlação		Bland-Altman		
		Lin	r de Pearson	Medida das diferenças	Desvio Padrão	Limites de Concordância
RAC12 vs. RACM1	47	0,214	0,415	10,76	45,29	-78,01 a 99,55
RAC12 vs. RACM2	50	0,089	0,127	1,82	13,64	-24,91 a 28,55
RAC12 vs. RACM3	26	0,995	0,998	0,95	4,41	-7,61 a 9,61

RACAlb12, albumina na amostra de 12h noturna, RACM1, relação albumina/creatinina na primeira urina com coleta realizada entre 03h50min e 05h59min; RACM2, relação albumina/creatinina na primeira urina da manhã com coleta realizada entre 06h e 06h29min; RACM3: relação albumina/creatinina na primeira urina da manhã com coleta realizada entre 06h30min e 08h15min

Avaliamos, ainda as associações da R2-4h com AlbM3 com melhora dos índices para Lin igual a 0,991 e r de Pearson igual 0,993. A análise da amostra com horário de coleta estendido entre 06h e 08h15 min (AlbM2+AlbM3) mostra também uma piora os coeficientes de concordância em relação a AlbM3 e RACM3. (dados não apresentados).

DISCUSSÃO

No presente estudo, a comparação entre as dosagens de albumina e da RAC em urina de 12h (noturna) e na primeira urina da manhã, demonstrou a influência do horário da coleta, bem como o tempo de retenção urinária na primeira urina da manhã. As amostras da primeira urina da manhã colhidas entre 06h30min e 08h15min ou com 2 a 4 h de retenção urinária foram as que apresentaram melhores coeficientes de correlação (Lin e Pearson) e limites de concordância de Bland-Altman.

Tais achados podem ser explicados pelo ritmo circadiano da albuminúria, que apresenta a menor taxa de excreção entre 02 e 03h da manhã oscilando 33% em 24h, enquanto a excreção de creatinina urinária oscila 9,4% em período de 24h (Wuerzner et al., 2014). Koopman et al (1998) calcularam a proteinúria de 24h, por meio da multiplicação da relação proteína-creatinina, nas amostras com 3 h de retenção, com a excreção de creatinina, estimada pelo peso, sexo e idade. A amostra com a melhor estimativa foi a amostra colhida entre 06h e 09h da manhã.

A primeira urina da manhã tem sido recomendada para se estimar a excreção de albumina urinária, através da RAC, por razões práticas e por apresentar ótima concordância com a dosagem em urina de 24h e alta especificidade e sensibilidade (Chitalia et al., 2001; Deeb et

al., 2012; Marshall, 1991; Witte et al., 2009, Vart et al. 2015). A RAC na primeira urina da manhã é recomendada pela KDIGO para rastreamento de lesão renal (Levey et al., 2015). Porém, a dosagem de albumina em amostra de urina aleatória tende a superestimar a prevalência da albuminúria (Saydah et al., 2013), devendo sua presença ser confirmada na dosagem de urina de 24h (Levey et al., 2015).

O uso da RAC em amostra isolada de urina foi definido como um fator de correção para o volume urinário, mas alguns autores sugerem que, mesmo determinações em coleções de urina obtidas durante períodos de 12 ou 24h, os resultados expressos através da RAC, podem corrigir possíveis erros da coleta (Zanella, 2006), o que motivou o uso das relações com a creatininúria, nas análises desse estudo, mesmo na amostra de 12h.

Chitalia et al. (2001) compararam as dosagens de proteína em urina de 24h e na primeira urina da manhã colhida às 08h e obtiveram boa correlação e precisão ($r^2=0.97$). As diferenças entre as medidas foram menores do que a variabilidade biológica na excreção de proteinúria, caracterizando os dois métodos como intercambiáveis.

Witte et al (2009) avaliaram a albuminúria nas amostras de 24h e na primeira urina da manhã, e em urina aleatória colhida entre 08h e 11h, demonstrando que a albuminúria na primeira urina da manhã apresenta melhor concordância com a dosagem em urina de 24h, quando comparada com amostras de urinas aleatórias colhidas entre 08h e 11h. Os autores não avaliaram o tempo de estase nem foi informado o horário da coleta da primeira urina da manhã.

A RAC é recomendada no rastreamento de pacientes com diabetes, hipertensão e risco aumento para doença renal crônica. Assim, tem sido amplamente utilizada e realizada nos laboratórios clínicos. Porém a ausência de padronização das variáveis pré-analíticas e a falta de um método internacional de referência para a dosagem de albumina, são descritas como importantes limitações na interpretação clínica dessa relação (McTaggart et al., 2014; Martin H, 2011, Miller et al, 2009). Destaca-se a importância de trabalhos como este que propõem uma padronização das amostras aleatórias que embora mais fáceis e simples de serem coletadas, armazenadas e transportadas, também podem estar sujeitas a grande variabilidade quando os cuidados com o momento da coleta e o tempo de retenção urinária não são observados.

Este trabalho possui algumas limitações. Foram utilizadas amostras de urina cronometrada de 12h noturna por ser mais conveniente que a coleta de urina de 24h. A análise de sensibilidade e especificidade do teste em primeira urina da manhã comparado com amostra de 12h noturna, não foi realizada pelo pequeno número de testes com valores elevados, mas é interessante observar que os três participantes do estudo com valores $\geq 30\text{mg/g}$ das 123 analisadas, foram identificadas tanto na amostra de 12h como na primeira da manhã com retenção de 2 a 4h.

CONCLUSÃO

Embora o uso da RAC seja recomendado pela maioria das diretrizes para a detecção da albuminúria, a falta de padronização da amostra de urina, do método analítico e a falta de definição de intervalo de referência específico por sexo, etnia/raça são descritos como barreira no seu uso adequado. Os resultados deste estudo sugerem que a primeira urina da manhã, coletada entre 06h30min e 08h15min da manhã, com retenção urinária de 2 a 4h, possa ser a amostra de escolha para as dosagens de albuminúria e creatininúria na rotina laboratorial, para a determinação da RAC.

REFERÊNCIAS

- AQUINO, E. M. et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*, v. 175, n. 4, p. 315-24, Feb 2012. ISSN 1476-6256. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234482>
- BIGAZZI, R. et al. Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hum Hypertens*, v. 9, n. 10, p. 827-33, Oct 1995. ISSN 0950-9240. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8576899>.
- BLAND, J. M. How can I decide the sample size for a study of agreement between two methods of measurement. John Martin Bland, 2004. Disponível em <http://www-users.york.ac.uk/~mb55/meas/sizemeth.htm>
- CHITALIA, V. C. et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol*, v. 55, n. 6, p. 436-47, Jun 2001. ISSN 0301-0430. Disponível em: [tps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11434354](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11434354)
- DEEB, A. et al. The best way to detect elevated albuminuria. *Nephron Clin Pract*, v. 117, n. 4, p. c333-40, 2011. ISSN 1660-2110. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20948231>.
- DELANGHE, J.; SPEECKAERT, M. Preanalytical requirements of urinalysis. *Biochem Med (Zagreb)*, v. 24, n. 1, p. 89-104, 2014. ISSN 1330-0962. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24627718>

JENSEN, J. S. et al. Detecting microalbuminuria by urinary albumin/creatinine concentration ratio. *Nephrol Dial Transplant*, v. 12 Suppl 2, p. 6-9, 1997. ISSN 0931-0509. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9269691> >.

KOOPMAN M.G. et al. Circadian rhythm of proteinuria: consequences of the use of urinary protein:creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4(1):9-14.

KDIGO. 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.

LAMBERS HEERSPINK, H. J. et al. Albuminuria assessed from first-morning-void urine samples versus 24-hour urine collections as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality. *Am J Epidemiol*, v. 168, n. 8, p. 897-905, Oct 2008. ISSN 1476-6256. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775924> >.

LEVEY, A. S.; BECKER, C.; INKER, L. A. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA*, v. 313, n. 8, p. 837-46, Feb 2015. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25710660> >.

MARSHALL, S. M. Screening for microalbuminuria: which measurement? *Diabet Med*, v. 8, n. 8, p. 706-11, Oct 1991. ISSN 0742-3071. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1838060> >.

MARTIN, H. Laboratory measurement of urine albumin and urine total protein in screening for proteinuria in chronic kidney disease. *The Clinical Biochemist Reviews*, v. 32, n. 2, p. 97, 2011. *Clin Biochem Rev.* 2011;32:97-102. Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3100287/pdf/cbr_32_2_97.pdf

MCTAGGART, M. P. et al. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for detecting albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, v. 160, n. 8, p. 550-557, 2014. Disponível em <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.688.2369&rep=rep1&type=pdf>

MILLER, W. Greg et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clinical chemistry*, v. 55, n. 1, p. 24-38, 2009. Disponível em <http://clinchem.aaccjnls.org/content/clinchem/55/1/24.full.pdf>

MOGENSEN, C. E. et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care*, v. 18, n. 4, p. 572-81, Apr 1995. ISSN 0149-5992. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7497874> >

O'HARE, A. M. et al. Prognostic implications of the urinary albumin to creatinine ratio in veterans of different ages with diabetes. *Arch Intern Med*, v. 170, n. 11, p. 930-6, Jun 2010. ISSN 1538-3679. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20548004> >.

SAYDAH, S. H. et al. Albuminuria prevalence in first morning void compared with previous random urine from adults in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-2010. *Clin Chem*, v. 59, n. 4, p. 675-83, Apr 2013. ISSN 1530-8561. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23315482> >.

SCHMIDT, M. I. et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*, v. 44, n. 1, p. 68-75, Feb 2015. ISSN 1464-3685. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585730> >.

STEPHEN, R. et al. Albuminuria: when urine predicts kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med*, v. 81, n. 1, p. 41-50, Jan 2014. ISSN 1939-2869. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24391106> >.

TUTTLE, K. R. et al. Urinary albumin and insulin as predictors of coronary artery disease: An angiographic study. *Am J Kidney Dis*, v. 34, n. 5, p. 918-25, Nov 1999. ISSN 0272-6386. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561150> >.

VART, P. et al. Urine Albumin-Creatinine Ratio Versus Albumin Excretion for Albuminuria Staging: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Am J Kidney Dis*, v. 67, n. 1, p. 70-8, Jan 2016. ISSN 1523-6838. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26188433> >.

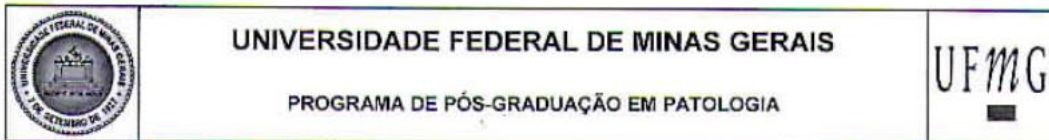
VERONESE, F. V. et al. Performance of CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate as compared to MDRD equation in South Brazilian individuals in each stage of renal function. *Clin Chem Lab Med*, v. 52, n. 12, p. 1747-54, Dec 2014. ISSN 1437-4331. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24940711> >.

WITTE, E. C. et al. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol*, v. 20, n. 2, p. 436-43, Feb 2009. ISSN 1533-3450. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092125> >.

WUERZNER, G.; FIRSOV, D.; BONNY, O. Circadian glomerular function: from physiology to molecular and therapeutical aspects. *Nephrol Dial Transplant*, v. 29, n. 8, p. 1475-80, Aug 2014. ISSN 1460-2385. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516223> >.

ZANELLA, M.T.. Microalbuminúria: fator de risco cardiovascular e renal subestimado na prática clínica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. v. 50. p. 313-321. Abr 2006.

ZANOCCO, J. A. et al. Race adjustment for estimating glomerular filtration rate is not always necessary. *Nephron Extra*, v. 2, n. 1, p. 293-302, Jan 2012. ISSN 1664-5529. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23243414> >.



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO
LEONES JOSÉ TOLENTINO

Realizou-se, no dia 02 de março de 2018, às 14:00 horas, Faculdade de Medicina da UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *CONCORDÂNCIA ENTRE AS DOSAGENS DE SÓDIO, POTÁSSIO, CÁLCIO E ALBUMINA NA URINA DE 12 HORAS NOTURNA E NA PRIMEIRA URINA DA MANHÃ EM PARTICIPANTES DO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)*, apresentada por LEONES JOSÉ TOLENTINO, número de registro 2016662799, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em PATOLOGIA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Pedro Guatimosim Vidigal - Orientador (UFMG), Prof(a). Chams Bicalho Maluf (UFMG), Prof(a). Luciana de Gouvêa Viana (UFMG), Prof(a). Roberta Carvalho de Figueiredo (UFSJ).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

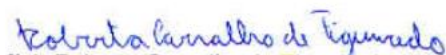
Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
 Belo Horizonte, 02 de março de 2018.


 Prof(a). Pedro Guatimosim Vidigal (Doutor)


 Prof(a). Chams Bicalho Maluf (Doutora)


 Prof(a). Luciana de Gouvêa Viana (Doutor)


 Prof(a). Roberta Carvalho de Figueiredo (Doutor)