

## **A proteinúria é um preditor independente para progressão da doença renal do diabetes?**

**Is the proteinuria an independent predict factor for diabetic kidney disease progression?**

**¿Es la proteinuria un predictor independiente de la progresión de la nefropatía diabética?**

Recebido: 23/10/2022 | Revisado: 05/11/2022 | Aceitado: 08/11/2022 | Publicado: 14/11/2022

### **Sidnei Campidell Brandão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9587-6838>  
Complexo de Saúde São João de Deus, Brasil  
E-mail: [sidnei.campidell@outlook.com](mailto:sidnei.campidell@outlook.com)

### **Stênio Barbosa de Freitas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0440-2686>  
Complexo de Saúde São João de Deus, Brasil  
E-mail: [steniobfreitas@gmail.com](mailto:steniobfreitas@gmail.com)

### **Lívia Maria Rezende Carvalho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1548-5330>  
Universidade Federal de São João del-Rei, Brasil  
E-mail: [liviariamariarezende09@gmail.com](mailto:liviariamariarezende09@gmail.com)

### **Layane Cristina Araújo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1105-3234>  
Universidade Federal de São João del-Rei, Brasil  
E-mail: [layane.div@outlook.com](mailto:layane.div@outlook.com)

### **João Victor Marques Guedes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4812-7030>  
Universidade Federal de São João del-Rei, Brasil  
E-mail: [jvmg92@gmail.com](mailto:jvmg92@gmail.com)

### **Fernanda Santos de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8949-2237>  
Universidade Federal de São João del-Rei, Brasil  
E-mail: [1feoliveiras@gmail.com](mailto:1feoliveiras@gmail.com)

### **Fernanda Marcelino de Rezende e Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2236-7009>  
Universidade Federal de São João del-Rei, Brasil  
E-mail: [fernanda.silva@uemg.br](mailto:fernanda.silva@uemg.br)

### **Alba Otoni**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8126-3026>  
Universidade Federal de São João del-Rei, Brasil  
E-mail: [albaotoni@ufsj.edu.br](mailto:albaotoni@ufsj.edu.br)

### **Resumo**

**Objetivo:** Identificar a associação entre a proteinúria e a progressão da doença renal. **Método:** Estudo de coorte retrospectivo com análise de prontuários dos pacientes que frequentaram ambulatório de nefrologia no período entre 2016 e 2021. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, com diabetes mellitus (DM) diagnosticado e que apresentassem em prontuário dados disponíveis durante todo o período de avaliação. Avaliou-se as variáveis clínicas (tipo de DM, tempo de DM, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, etilismo, tabagismo, uso de antiproteinúricos) e laboratoriais (função renal, glicemia, hemoglobina glicada, hemantimetria). Na análise estatística utilizou-se regressão logística binária, técnica backward e o modelo forward, realizadas no SPSS versão 25 e com nível de significância de 5%. **Resultados:** Um total de 384 pacientes foram elegíveis para o estudo e 142 tinham DM. Destes, 33 pacientes atenderam a todos os critérios de inclusão e 31 (93,9%) tinham diabetes tipo 2. Observou-se prevalência de proteinúria em 24 (72,4%) na linha de base. Da amostra, 30 (90,9%) pacientes faziam uso de antiproteinúricos, 18 (54,5%) apresentaram progressão da doença renal e proteinúria simultânea durante o acompanhamento. Somente quatro pacientes não apresentaram proteinúria durante o período estudado. Registra-se que não houve associação significativa entre a proteinúria e o declínio da função renal. **Conclusão:** A proteinúria não esteve associada significativamente com a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e, portanto, não se confirmou como um preditor independente para a evolução da doença renal do diabetes (DRD).

**Palavras-chave:** Proteinúria; Diabetes Mellitus; Complicações do diabetes; Insuficiência Renal Crônica.

### Abstract

**Objective:** To identify the association between proteinuria and the progression of kidney disease. **Methods:** A retrospective cohort study that analyzed the medical records of patients who attended a nephrology outpatient clinic between 2016 and 2021. Patients over 18 years, diagnosed with diabetes mellitus (DM) and who had data available in their medical records during the entire evaluation time, were included. Clinical variables (type of DM, duration of DM, systemic arterial hypertension (SAH), dyslipidemia, alcohol consumption, smoking, use of antiproteinuric drugs) and laboratory variables (renal function, blood glucose, glycated hemoglobin, counting blood cells) were evaluated. In the statistical analysis, binary logistic regression, backward and the forward types were used, performed in SPSS version 25 and with a significance level of 5%. **Results:** 384 patients were eligible for the study and 142 were patients with DM. Among these, 33 patients met all inclusion criteria and 31 (93.9%) had type 2 diabetes. A prevalence of proteinuria was observed in 24 patients (72.4%) at baseline. Of the sample, 30 (90.9%) were using antiproteinuric drugs, 18 (54.5%) had renal disease progression and simultaneous proteinuria during the follow-up. Only four patients did not present proteinuria during the study period. It is important to note that there was no significant association between proteinuria and renal function worsening. **Conclusion:** proteinuria was not significantly associated with Glomerular Filtration Rate (GFR) and, therefore, was not confirmed as an independent predict factor for the evolution of diabetic kidney disease (DKD).

**Keywords:** Proteinuria; Diabetes Mellitus; Diabetes complications; Renal Insufficiency, Chronic.

### Resumen

**Objetivo:** Identificar la asociación entre la proteinuria y la progresión de la enfermedad renal. **Método:** Estudio de cohorte retrospectivo con análisis de historias clínicas de pacientes que acudieron a consulta externa de nefrología entre 2016 y 2021. Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de diabetes mellitus (DM) y que tuvieran datos disponibles durante todo el período de evaluación en sus historias clínicas, se evaluaron variables clínicas (tipo de DM, duración de la DM, hipertensión arterial sistémica (HAS), dislipemia, consumo de alcohol, tabaquismo, uso de antiproteinúricos) y de laboratorio (función renal, glucemia, hemoglobina glucosilada, conteo de glóbulos). En el análisis estadístico se utilizó la regresión logística binaria, la técnica de retroceso y el modelo de avance, realizados en SPSS versión 25 y con un nivel de significancia del 5%. **Resultados:** 384 pacientes fueron elegibles para el estudio y 142 eran pacientes con DM, entre estos, 33 pacientes cumplieron con todos los criterios de inclusión y 31 (93,9%) tenían diabetes tipo 2. Se observó una prevalencia de proteinuria en 24 (72,4%) al inicio del estudio. De la muestra, 30 (90,9%) pacientes utilizaban fármacos antiproteinúricos, 18 (54,5%) presentaron progresión de la enfermedad renal y proteinuria simultánea durante el seguimiento, solo cuatro pacientes no presentaron proteinuria durante el período de estudio, se registra que no hubo una asociación significativa entre la proteinuria y la disminución de la función renal. **Conclusión:** la proteinuria no se asoció significativamente con la tasa de filtración glomerular (TFG) y, por tanto, no se confirmó como predictor independiente de la evolución de nefropatía diabética.

**Palabras clave:** Proteinuria; Diabetes Mellitus; Complicaciones de la Diabetes; Insuficiencia Renal Crónica.

## 1. Introdução

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada como um conjunto de desordens funcionais e/ou estruturais que acometem o rim, com evolução mínima de três meses, levando ao mal funcionamento deste órgão, sendo o diabetes mellitus a principal causa desta doença no mundo (Koye et al., 2018). O diabetes é um grave problema de saúde mundial de expressiva morbidade devido as suas complicações e alta prevalência (Banday et al., 2020). Com potencial de acometer múltiplos órgãos, entre eles o rim, a diabetes age no tecido renal por meio de dano na macro e micro vasculatura. Assim, o dano renal é uma das principais complicações do diabetes, caracterizando a doença renal do diabetes (DRD) (Doshi & Friedman, 2017; Marshal, 2014).

De fisiopatologia complexa, a DRD possui várias vias de lesão. A hiperglicemia e hiperinsulinemia decorrentes do diabetes promovem alterações sistêmicas que repercutem a nível renal, traduzindo-se por um estado de hiperfiltração e hipertrofia das células renais, lesão endotelial e desbalanço da hemodinâmica glomerular (Oshima et al., 2021). Estas alterações frequentemente levam a achados histológicos específicos, sendo a biópsia renal o método diagnóstico padrão-ouro da doença renal do diabetes (Sagoo, Gnudi, 2020). Entretanto, a maioria dos pacientes não são submetidos à biópsia renal neste contexto; seja para evitar um procedimento invasivo que pode não alterar a conduta terapêutica, seja por se acreditar em um modelo de apresentação clássica da doença sendo a presença de proteinúria um fator determinante dessa condição de saúde.

A proteinúria é reconhecida classicamente como fator indicativo precoce de lesão renal e importante preditor da

progressão da doença renal crônica (Krolewski et al., 2014; Chang et al., 2019; Ruiz et al., 2020; Larmour e Levin, 2021). Porém, a prática clínica tem demonstrado uma heterogeneidade peculiar a cada paciente quanto a evolução da doença renal do diabetes e as alterações do ritmo de filtração glomerular e níveis de proteinúria associados. É importante destacar que estudos tem mostrado que o declínio da função renal, ao contrário do que era consenso até o momento, pode ocorrer na ausência de proteinúria, desafiando a visão clássica de que o aumento progressivo da proteinúria sempre antecede a queda do ritmo de filtração glomerular (Klimontov & Korbut, 2019; Zoccali & Mallamaci, 2019; Dwyer e Lewis, 2013). Neste sentido, é preciso que mais estudos sejam desenvolvidos a fim de reconhecer as formas de evolução da DRD para que sejam propostas abordagens diferenciadas conforme o comportamento individualizado da proteinúria e perda da função renal. Há que se confirmar que estes dois eventos podem se manifestar de forma peculiar a cada paciente não sendo necessariamente um precursor do outro. Com vistas a elucidação desta hipótese, este estudo tem como objetivo verificar a associação entre a presença de proteinúria e a progressão da doença renal na população elencada para o estudo.

## 2. Metodologia

Trata-se de estudo de coorte retrospectivo que atende ao rigor científico para pesquisas observacionais seguindo as recomendações do Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement (STROBE) (Malta et al., 2010).

A investigação foi desenvolvida em um município do centro-oeste do estado brasileiro de Minas Gerais, com os pacientes atendidos no ambulatório de nefrologia do sistema único de saúde (SUS) de um hospital de alta complexidade da cidade.

A população elegível do estudo constituiu-se de pacientes adultos e idosos, de ambos os sexos, que frequentaram este ambulatório no período entre 2016 e 2021, com pelo menos dois anos de seguimento e com dados disponíveis referentes ao seu acompanhamento nefrológico. Durante o período de estudo, foi-se estipulado cinco tempos de análise, sendo: tempo zero/linha de base (a primeira consulta no período estudado) seguido dos tempos 1, 2, 3 e 4 correspondendo cada um ao intervalo médio de 6 meses, devendo ser considerados nestes tempos os dados adquiridos na última consulta realizada dentro destes intervalos.

Os critérios de inclusão foram: todos os pacientes, de ambos os sexos, atendidos por este ambulatório no período estudado, com idade superior a 18 anos, que apresentassem diagnóstico de doença renal crônica com TFG  $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  e diabetes tipo 1 ou 2 confirmados em prontuários seguindo para diagnóstico do diabetes os critérios de HbA1C  $\geq 6,5\%$  ou glicemia de jejum  $\geq 126\text{mg}/\text{dL}$  ou glicemia sérica  $\geq 200\text{mg}/\text{dL}$  no teste oral de tolerância à glicose ou uso contínuo de hipoglicemiantes e ainda cujos valores de proteinúria estivessem registrados no período de pelo menos dois anos de acompanhamento. Como critérios de exclusão, adotou-se a ausência dos dados laboratoriais durante o período em estudo e pacientes transplantados renais.

A proteinúria nos pacientes elegíveis foi determinada como variável desfecho categórica e considerou-se presença de proteinúria naqueles pacientes com proteinúria  $\geq 150\text{mg}/\text{dia}$  ou albuminúria  $\geq 30\text{mg}/\text{dia}$  e a ausência da proteinúria valores menores aos supracitados, seja através do exame de proteinúria de 24 horas ou da proteinúria inferida em amostra única, através da relação albumina/creatinina urinárias.

Variáveis relativas ao paciente, como idade e sexo, foram consideradas no estudo e como variáveis clínicas, elencou-se o tempo e tipo de diabetes, a presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) (diagnóstico prévio e/ou descrição de pressão sistólica  $\geq 140\text{ mmHg}$  e/ou pressão diastólica  $\geq 90\text{ mmHg}$ ), fatores de risco para eventos cardiovasculares (alcoolismo e tabagismo autorrelatados), dislipidemia (identificada por níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c)  $\geq 160\text{mg}/\text{dL}$  e/ou elevação dos níveis de triglicérides  $\geq 150\text{mg}/\text{dL}$  e/ou redução dos níveis de HDL-c  $< 40\text{mg}/\text{dL}$ ); histórico familiar de doença renal e estágio da DRC (com base no exame de creatinina sérica e posterior cálculo do ritmo de filtração glomerular estimado

através da fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) para maiores de 18 anos, que considera as variáveis creatinina sérica, raça ou cor negra, idade e sexo (Levey et al., 2009). Salienta-se que em estudo publicado em 2016 no Brasil, os dados relacionados a raça para cálculo da TFGe não acrescentam informações adequadas para a população brasileira, visto a grande diversidade e miscigenação genotípica da população, e por isso, essa variável não é utilizada na rotina de assistência aos pacientes renais no ambulatório, não sendo, portanto, utilizada para o referido cálculo nesse estudo (Lotufo, 2016). Corroborando esta proposta, a sociedade americana de nefrologia, após intenso estudo e revisão da fórmula, passou a recomendar a utilização da CKD -EPI também sem a variável raça (Delgado et al., 2021).

Quanto aos parâmetros laboratoriais utilizados, foram considerados os resultados disponíveis no prontuário do paciente: presença de proteinúria (relação albumina/creatinina e/ou relação proteína/creatinina e/ou urina 24 horas), creatinina sérica mg/dL, e quando disponíveis, valores basais de hemoglobina em g/dL, glicemia de jejum mg/dL, hemoglobina glicada em porcentagem (%), e potássio (mmol/L).

No que se refere ao registro de medicamentos em uso, foram considerados os medicamentos de uso regular descritos em prontuários, sobretudo ao uso ou não de medicamentos antiproteinúricos (IECA, BRA, iSGLT2, antagonistas da aldosterona).

Para caracterização do perfil sociodemográfico, clínico e laboratorial da população foi utilizada estatística descritiva por meio de medidas de frequência e dispersão. As variáveis categóricas foram apresentadas com valor absoluto e porcentagem e as variáveis quantitativas apresentadas em forma de mediana e quartis (distribuição não normal) bem como média e desvio padrão (distribuição normal) (teste de Shapiro-Wilk).

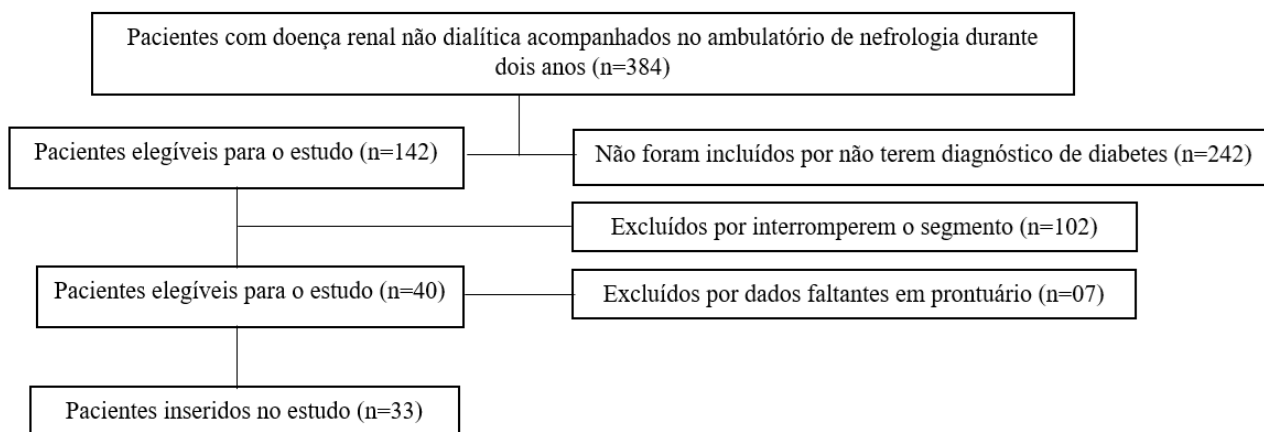
A associação entre as variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais com o desfecho categórico presença ou ausência de proteinúria foi feita com análise univariada por meio de regressão logística binária. Para a análise multivariada considerou-se todas as variáveis explicativas que tiveram valor de  $p < 0,20$  e aplicado a técnica backward e o modelo forward. Todas as análises foram realizadas no SPSS versão 25 e com nível de significância de 5%.

Este estudo foi autorizado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do referido hospital conforme preconizado pela Resolução 466/2012, tendo sido aprovada a dispensa da utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, para a coleta de dados, visto que o mesmo utilizará somente dados obtidos a partir do estudo de material já coletado e investigação de prontuários com as informações referentes aos pacientes. CAAE: 51685221.0.0000.5130 e parecer substanciado do CEP número 4.981.180.

### 3. Resultados

Do total de 384 pacientes elegíveis para o estudo que foram acompanhados no ambulatório de nefrologia no período de 2016 a 2021, 142 eram pacientes com DM. Destes, 102 não completaram o mínimo de dois anos no acompanhamento ambulatorial e foram excluídos do estudo. Entre os 40 restantes, 7 não tinham dados disponíveis no prontuário para avaliação dos critérios de inclusão e, portanto, foram avaliados um total de 33 pacientes durante dois anos, dados apresentados na Figura 1.

**Figura 1** – Fluxograma de pacientes elencados para o estudo.



Fonte: Dados da pesquisa/Autoria própria.

Entre os 33 participantes da pesquisa a maioria era do sexo masculino, idosos, com diabetes *mellitus* tipo 2 e diagnóstico de HAS e dislipidemia. A prevalência de proteinúria na linha de base foi 72,7% (24) e somente quatro pacientes não apresentaram proteinúria durante o acompanhamento de dois anos.

Do total de pacientes, 30 (90,9%) faziam uso de antiproteinúricos e o principal motivo de encaminhamento pela atenção primária para o ambulatório de nefrologia foi aumento das escórias azotadas e 93,9% (31) dos pacientes apresentavam diabetes tipo 2. Ainda entre os participantes, 15 pioraram o perfil glicêmico ao longo de dois anos e 18 progrediram para fases mais avançadas da DRC ao final do acompanhamento, sendo que todos estes apresentavam também a proteinúria, dados de acordo com Tabela 1.

**Tabela 1** - Associação entre características sociodemográficas e clínicas dos pacientes estudados com presença/ausência de proteinúria (n=33).

Variável	Presença de Proteinúria	Ausência de Proteinúria	p-valor*
<b>Sexo</b>			
Feminino	13 (92,9%)	1 (7,1%)	0,620
Masculino	16 (84,2%)	3 (15,7%)	
<b>Idade (linha de base)</b>			
<60 anos	10 (83,3%)	2 (16,7%)	0,610
≥60 anos	19 (90,4%)	2 (9,6%)	
<b>Idade (última consulta)</b>			
<60 anos	8 (80,0%)	2 (20,0%)	0,567
≥60 anos	21 (91,3%)	2 (8,7%)	
<b>Hipertensão</b>			
Não	1 (50,5%)	1 (50,5%)	0,231
Sim	28 (90,3%)	3 (9,7%)	
<b>Dislipidemia</b>			
Não	14 (87,5%)	2 (12,5%)	0,676
Sim	15 (88,2%)	2 (11,8%)	
<b>Etilismo</b>			
Não	21 (87,5%)	3 (12,5%)	0,705
Sim	8 (88,9%)	1 (11,1%)	

<b>Tabagismo</b>			
Não	17 (81,0%)	4 (19,0%)	0,146
Sim	12 (100%)	0 (0%)	
<b>Tipo de DM</b>			
Tipo 1	2 (100%)	0 (0%)	0,769
Tipo 2	27 (87,1%)	4 (12,9%)	
<b>Tempo de DM</b>			
Até 5 anos	9 (90,0%)	1 (10,0%)	0,430
5 - 10 anos	4 (100,0%)	0 (0%)	
10 - 20 anos	9 (81,9%)	2 (18,1%)	
Mais de 20 anos	7 (87,5%)	1 (12,5%)	
<b>HF + de Doença Renal</b>			
Não	25 (89,2%)	3 (10,8%)	0.500
Sim	4 (80,0%)	1 (20,0%)	
<b>Motivo de encaminhamento</b>			
escórias azotadas	12 (92,3%)	1 (7,7%)	0,492
Proteinúria s/ disfunção renal	3 (75,0%)	1 (25,0%)	
Disfunção renal e proteinúria	6 (100%)	0 (0%)	
Outros	8 (80,0%)	2 (20,0%)	
<b>Antiproteinúricos<sup>1</sup></b>			
Não	3 (100%)	0 (0%)	0,670
Sim	26 (86,7%)	4 (13,3%)	
<b>Piora do DM<sup>2</sup></b>			
Estável	10 (83,3%)	2 (16,7%)	0,569
Piora	14 (93,3%)	1 (6,7%)	
<b>Progressão da DRC<sup>3</sup></b>			
Estável	11 (78,6%)	3 (21,4%)	0,073
Piora	18 (100%)	0 (0%)	

Legenda: DM: Diabetes Mellitus; DRC: Doença Renal Crônica; HF: História Familiar. \* Regressão Logística bivariada. <sup>1</sup> IECA/BRA/iSGLT2/antagonistas de aldosterona. <sup>2</sup> Comparação do nível de HbA1C na linha de base e último tempo. <sup>3</sup> Comparação do valor de CKD-EPI na linha de base e último tempo. Fonte: Dados da pesquisa/Autoria própria.

A seguir, na Tabela 2, apresenta-se a associação entre exames laboratoriais com a presença ou ausência da proteinúria nos cinco tempos de seguimento de pacientes com doença renal em acompanhamento por dois anos no ambulatório de nefrologia. Registra -se que em nenhum dos tempos de acompanhamento houve associação significativa entre o desfecho presença ou ausência de proteinúria com os exames laboratoriais.

**Tabela 2** - Associação entre resultados (valores contínuos) dos exames laboratoriais com a presença/ausência da proteinúria nos cinco tempos de seguimento dos pacientes estudados (n=33).

Exames laboratoriais alterados	Média (desvio padrão) / Mediana (1º e 3º quartis)	p-valor*
<b>Tempo zero/ Linha de Base – Primeira consulta</b>		
<b>Glicemia Jejum (mg/dL) (n=18)</b>		
Média (desvio padrão)	125,7 (50,7)	0,428
<b>Creatinina sérica (mg/dL) (n=31)</b>		
Mediana (desvio padrão)	2,4(1,9-3,4)	0,623
<b>Hemoglobina (g/dL) (n=20)</b>		
Média (1º e 3º quartis)	12,1 (2,4)	0,543
<b>Tempo 1 – Segunda consulta</b>		
<b>Glicemia Jejum (mg/dL) (n=18)</b>		
Média (desvio padrão)	109,1(37,9)	0,716
<b>HBA1C (%) (n=19)</b>		
Mediana (1º e 3º quartis)	7,5(6,4-7,9)	0,682
<b>Creatinina sérica (mg/dL) (n=29)</b>		
Mediana (1º e 3º quartis)	2,6(2,0-3,0)	0,073
<b>Hemoglobina (g/dL) (n=28)</b>		
Média (desvio padrão)	11,5(2,5)	0,670
<b>Potássio (mmol/L) (n=24)</b>		
Média (desvio padrão)	4,8(0,71)	0,767
<b>Tempo 2 – Terceira consulta</b>		
<b>Glicemia Jejum (mg/dL) (n=16)</b>		
Média (desvio padrão)	109,6(36,0)	0,367
<b>HBA1C (%) (n=19)</b>		
Média (desvio padrão)	6,6 (1,21)	0,374
<b>Creatinina sérica (mg/dL) (n=29)</b>		
Mediana (1º e 3º quartis)	2,7(1,9-3,2)	0,206
<b>Hemoglobina (g/dL) (n=29)</b>		
Média (desvio padrão)	11,6(2,5)	0,992
<b>Potássio (mmol/L) (n=24)</b>		
Média (desvio padrão)	4,8(0,64)	0,745
<b>Tempo 3 – Quarta consulta</b>		
<b>Glicemia Jejum (mg/dL) (n=14)</b>		
Média (desvio padrão)	106,3(22,7)	0,653
<b>HBA1C (%) (n=16)</b>		
Média (desvio padrão)	6,6(1,0)	0,596
<b>Creatinina sérica (mg/dL) (n=30)</b>		
Mediana (1º e 3º quartis)	2,7(1,7-3,9)	0,350
<b>Hemoglobina (g/dL) (n=30)</b>		
Média (desvio padrão)	11,9(2,0)	0,996
<b>Potássio (mmol/L) (n=27)</b>		
Média (desvio padrão)	4,8(0,5)	0,940
<b>Tempo 4 – Quinta consulta</b>		
<b>Glicemia Jejum (mg/dL) (n=19)</b>		
Média (desvio padrão)	111,5(28,7)	0,752
<b>HBA1C (%) (n=23)</b>		
Média (desvio padrão)	6,9(1,2)	0,457
<b>Creatinina sérica (n=26)</b>		
Mediana (1º e 3º quartis)	2,5(1,8-3,8)	0,192
<b>Hemoglobina (g/dL) (n=17)</b>		
Média (desvio padrão)	12,0(2,1)	0,990
<b>Potássio (mmol/L) (n=24)</b>		
Média (desvio padrão)	4,7(0,7)	0,381

Legenda: HBA1C: Hemoglobina Glicada. \* Regressão Logística bivariada. Fonte: Dados da pesquisa/Autoria própria.

Após as análises bivariadas, as variáveis tabagismo, progressão da doença renal, creatinina do tempo dois e creatinina do tempo três apresentaram  $p < 0,20$  e foram encaminhadas para a análise multivariada. Contudo, nenhuma delas apresentou associação significativa no modelo final. No que se refere a associação entre o desfecho presença ou ausência de proteinúria com os resultados contínuos de exames laboratoriais também não houve associação estatística significativa.



#### 4. Discussão

A doença renal do diabetes (DRD), de fisiopatologia complexa, apresenta caráter heterogêneo: pode se apresentar com ou sem a presença de proteinúria. A distribuição de casos com essas manifestações apresenta proporção semelhante (Shimizu et al., 2014), embora alguns autores apresentaram dados onde determinadas populações apresentaram proporções diferentes entre os fenótipos proteinúrico e não proteinúrico da doença (Thomas et al., 2015). No presente estudo, a prevalência de proteinúria no momento da admissão no ambulatório de nefrologia foi acima de 70%, o que pode ser explicado por um acompanhamento prévio irregular, um encaminhamento tardio ao especialista e, inclusive, um acometimento majoritariamente microvascular da DRD. Na admissão todos os pacientes se encontravam em estágios de DRC a partir da classe 3A o que poderia justificar a alta prevalência de proteinúria já na linha de base. Do total dos pacientes estudados, apenas 12,12% não apresentaram proteinúria durante dois anos de acompanhamento.

Classicamente, a DRD é definida como albuminúria persistente (razão albumina/creatinina acima de 30 mg/g de creatinina), com um declínio progressivo da função renal. É uma complicação microvascular do diabetes, caracterizada por hiperfiltração e expansão da matriz mesangial, levando à hipertrofia renal, espessamento da membrana basal glomerular, lesão de podócitos e capilares glomerulares, bem como danos tubulares, todos dos quais resultam em glomerulosclerose e fibrose tubulointersticial. A patogênese da DRD é multifatorial, com numerosos processos fisiopatológicos estruturais, hemodinâmicos e inflamatórios envolvidos no início e na progressão da doença (Anders et al., 2018; Ekinci et al., 2013).

Acredita-se que os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na DRD não proteinúrica se baseiam nos acometimentos macrovasculares do diabetes, como o acometimento da vasculatura de maior calibre. Entretanto, a DRD não proteinúrica pode apresentar, também, achados histopatológicos típicos da glomerulopatia relacionada ao diabetes, como lesão endotelial, expansão mesangial, hipertrofia glomerular, glomerulosclerose nodular (lesões de Kimmelstiel Wilson), espessamento da membrana basal e dano podocitário (Budhiraia et al., 2013; Yamanouchi et al., 2019).

Respeitados pesquisadores da área sugerem um melhor prognóstico renal para os pacientes portadores de doença renal do diabetes não proteinúrica, dado lesões patológicas menos severas (Koye et al., 2018; Molitch et al., 2010). Todavia, isso não deve mitigar o fato de que a doença renal do diabetes confere um significativo risco a eventos cardiovasculares ao indivíduo, mesmo nos pacientes não proteinúricos (Buyadaa et al., 2020). Afinal, neste cenário há um acometimento pronunciado dos vasos de maior calibre, como coronárias. Ainda, pacientes que desenvolvem a DRD têm risco aumentado para evolução para fase terminal, necessitando de terapia renal substitutiva para sobreviver, além dos riscos também aumentados para eventos cardiovasculares e mortalidade (Fox et al., 2012).

Salienta-se que algumas características clínicas têm sido associadas ao maior risco de progressão da doença renal nos pacientes portadores de DRD, como presença e severidade da proteinúria, taxa de declínio da TGF, hipertensão arterial, níveis elevados de hemoglobina glicada, maior tempo de duração do diabetes, complicações microvasculares concomitantes (retinopatia diabética p. ex.) e história familiar positiva (Radcliffe et al., 2017). Corroborando os dados da literatura, no presente estudo, mais da metade dos pacientes evoluíram com progressão da doença renal sendo que deste total, 50% tinham tempo de diabetes acima de 10 anos, 94,4% eram pacientes com hipertensão e todos apresentavam proteinúria, conferindo maior risco de progressão da DRC aqueles pacientes com as características clínicas supracitadas.

Abordagens consistentes para minimizar a progressão da DRC sugeridas por renomadas organizações internacionais, como ADA (*American Diabetes Association*) e KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), por meio de *guidelines* incluem dieta hipossódica, prática atividade física, perda de peso, controle pressórico e glicêmico, uso de inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona (iSRAA), cessação do tabagismo e controle lipídico (American Diabetes Association, 2020; Kidney Disease, 2013). A Tabela 3 resume os principais objetivos e alvos terapêuticos de *guidelines* de organizações internacionais para pacientes diabéticos e portadores de DRC.



**Tabela 3** - Resumo dos objetivos e alvos terapêuticos em *guidelines* internacionais em pacientes diabéticos e com DRC.

	KDIGO 2013	ADA 2020
Dieta hipossódica	<2g/dia (ou <5g/dia de sal)	<2300mg/dia
Atividade física	>150 min/semana de moderada intensidade	>150 min/semana de atividade aeróbica
Perda de peso	Atingir peso ideal (IMC 20-25kg/m <sup>2</sup> )	>5% de perda de peso se IMC ≥ 25kg/m <sup>2</sup>
Cessação do tabagismo	Recomendada	Recomendada
iSRAA	Para todos os pacientes com proteinúria	Primeira linha de tratamento anti-hipertensivo se presença de proteinúria
HBA1C	<7% para a maioria dos pacientes; alvos maiores se risco aumentado de hipoglicemia	<7% para a maioria dos pacientes <6,5% se risco de hipoglicemia for baixo <8% se alto risco de hipoglicemia
Manejo lipídico	Estatinas para todos pacientes com diabetes e DRC	Estatinas para todos acima de 40 anos, independente de fatores de risco adicionais
Controle pressórico	<130/80 se presença de proteinúria	<130/80mmHg se risco cardiovascular em 10 anos ≥15% <140/90 se risco cardiovascular baixo

Legenda: HBA1C: hemoglobina glicada; iSRAA: inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Fonte: adaptado do Kdigo (2013); Ada (2020).

O tratamento medicamentoso da DRD, além das medica es para controle pressórico e glic mico, objetiva também o controle da proteinúria. Reduzir a proteinúria culmina na redu o do dano endotelial, da injúria podocit ria, da fibrose intersticial e do status inflamatório glomerular (Koszegi et al., 2019). Os iSRAA têm sido o tratamento de escolha na doença renal do diabetes nas últimas décadas. Através do bloqueio da a o da angiotensina II, os IECA (inibidores da enzima conversora de angiotensina) e BRA (bloqueadores do receptor de angiotensina) agem, em suma, por meio de vasodilata o na arteríola eferente proporcionando menor pressão intraglomerular e, por consequência, menor dano podocit rio e redu o da proteinúria (Feng et al., 2019). Antagonistas da aldosterona também apresentam efeitos positivos na redu o da proteinúria e da fibrose glomerular (Guo et al., 2006). Os iSGLT2 (inibidores do cotransportador sódio e glicose do tipo 2), têm se mostrado efetivos não apenas na redu o da proteinúria e da progressão da DRC, como também na melhora da sobrevida cardiovascular. Ao inibir a absor o de sódio e glicose no túbulo proximal, através do mecanismo de feedback túbulo-glomerular, ocorre contra o da arteríola aferente e consequente redu o da pressão intraglomerular e da proteinúria (Cherney et al., 2014; Van Bommel et al., 2020; Zou et al., 2017). Entre os pacientes acompanhados neste estudo, mais de 40% mantiveram a doença renal estável; sem progressão e em uso regular de medicamentos antiproteinúricos (IECA, BRA, iSGLT2 e antagonistas da aldosterona), corroborando o papel nefroprotetor das medica es antiprotein ricas na progressão da DRC.

No entanto, chama a aten o que a imensa maioria dos pacientes estudados estavam em uso de antiproteinúricos (IECA, BRA, iSGLT2, e antagonistas da aldosterona), e mais da metade deles evoluiu com progressão da DRC. Tais achados coincidem com os resultados demonstrados por alguns autores no que diz respeito   progressão da DRC, ao que parece, em alguns pacientes com a DRD, a despeito da terapia otimizada (drogas antiprotein ricas, controle pressórico e controle glic mico) o tecido renal continua a ser agredido (Buyadaa et al., 2020; Fox et al., 2012), sugerindo o papel da memória metabólica e de fatores epigenéticos relacionados às células renais na DRD. No entanto, mais estudos são necessários para elucidar de forma robusta o mecanismo agressor do rim na DRD (Radcliffe et al., 2017; American Diabetes Association, 2020; Kidney Disease, 2013; Koszegi et al., 2019).

Por fim,   preciso registrar que embora os achados deste estudo sejam de elevada importância para prática clínica,   necessário levantar as limita es inerentes ao desenvolvimento do trabalho. O fato de ser um único centro estudado e com um número significativo de dados faltantes em prontuários, além do acompanhamento interrompido de muitos pacientes levou a

uma reduzida amostra o que talvez justificasse a não associação significativa entre as variáveis estudadas. Diante destas limitações ficam algumas situações que merecem maiores esclarecimentos, talvez por outros estudos futuros, como por exemplo: o que justifica o descontinuação do acompanhamento ambulatorial desses pacientes? Outro ponto, será que há um real conhecimento por parte dos profissionais de saúde no que diz respeito a utilização de prontuários como fonte secundária confiável para pesquisas que irão gerar evidências que balizarão a tomada de decisões na prática clínica? De qualquer forma, mesmo diante das limitações descritas, ressalta-se que a instituição onde foi realizado o estudo é um centro de referência em nefrologia para 54 municípios mineiros o que retrata a perfil de uma população em torno de 1 milhão de pessoas. Além disso, dos resultados encontrados aqui corroboram os achados de estudos robustos realizados por pesquisadores respeitados da área reforçando que mesmo diante dos desafios de se realizar pesquisa em cenário real de assistência, é preciso socializar os dados incipientes encontrados da realidade da assistência a pacientes com DRD que se acredita ser semelhantes em muitos municípios brasileiros.

## 5. Conclusão

No presente estudo, a proteinúria não esteve associada significativamente com a TFGe e, portanto, não se confirmou como um preditor independente para a evolução da DRD. Contudo, reforça-se aqui a necessidade de outros estudos com amplas discussões acerca do papel efetivo dos níveis de atenção à saúde no tocante a diagnóstico da doença renal e acompanhamento adequado das pessoas com acometimento renal em toda a rede de saúde. Para além disso, é imperativo a elaboração de mais estudos longitudinais com um maior número de participantes e com rigor científico robusto no delineamento da pesquisa para se confirmar o real valor prognóstico da proteinúria na evolução da DRD. Os resultados destes trabalhos futuros somados aos resultados de trabalhos de menor alcance poderiam impactar de forma favorável a efetivação das políticas públicas de saúde na assistência ao paciente renal, bem como poderiam solidificar a necessidade de individualização de abordagem terapêutica às pessoas com doença renal crônica.

## Referências

- American Diabetes Association (2020). 6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. *Diabetes care*, 43(Suppl 1), S66–S76. <https://doi.org/10.2337/dc20-S006>.
- Anders, H. J., Huber, T. B., Isermann, B., & Schiffer, M. (2018). CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology*, 14(6), 361–377. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0001-y>.
- Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med*. 2020 Oct 13;10(4):174-188. 10.4103/ajm.ajm\_53\_20
- Budhiraja, P., Thajudeen, B. Popovtzer, M. (2013). Absence of albuminuria in type 2 diabetics with classical nephropathy: clinical pathological study. *Journal of Biomedical Science Engineering*, 6(5), 20-5.
- Buyadaa, O., Magliano, D. J., Salim, A., Koye, D. N., & Shaw, J. E. (2020). Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes care*, 43(1), 122–129. <https://doi.org/10.2337/dc19-1438>.
- Chang, H. L., Wu, C. C., Lee, S. P., Chen, Y. K., Su, W., & Su, S. L. (2019). A predictive model for progression of CKD. *Medicine*, 98(26), e16186. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016186>.
- Cherney, D. Z., Perkins, B. A., Soleymanlou, N., Maione, M., Lai, V., Lee, A., Fagan, N. M., Woerle, H. J., Johansen, O. E., Broedl, U. C., & von Eynatten, M. (2014). Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*, 129(5), 587–597. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081>.
- Delgado, C., Baweja, M., Crews, D. C., Eneanya, N. D., Gadegbeku, C. A., Inker, L. A., Mendu, M. L., Miller, W. G., Moxey-Mims, M. M., Roberts, G. V., St Peter, W. L., Warfield, C., & Powe, N. R. (2022). A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 79(2), 268–288.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.08.003>.
- Doshi, S. M., & Friedman, A. N. (2017). Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 12(8), 1366–1373. <https://doi.org/10.2215/CJN.11111016>.
- Dwyer, J. P., & Lewis, J. B. (2013). Nonproteinuric diabetic nephropathy: when diabetics don't read the textbook. *The Medical clinics of North America*, 97(1), 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.10.006>.

- Ekinci, E. I., Jerums, G., Skene, A., Crammer, P., Power, D., Cheong, K. Y., Panagiotopoulos, S., McNeil, K., Baker, S. T., Fioretto, P., & Macisaac, R. J. (2013). Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes care*, *36*(11), 3620–3626. <https://doi.org/10.2337/dc12-2572>.
- Feng, Y., Huang, R., Kavanagh, J., Li, L., Zeng, X., Li, Y., & Fu, P. (2019). Efficacy and Safety of Dual Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Diabetic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions*, *19*(3), 259–286. <https://doi.org/10.1007/s40256-018-00321-5>.
- Fox, C. S., Matsushita, K., Woodward, M., Bilo, H. J., Chalmers, J., Heerspink, H. J., Lee, B. J., Perkins, R. M., Rossing, P., Sairenchi, T., Tonelli, M., Vassalotti, J. A., Yamagishi, K., Coresh, J., de Jong, P. E., Wen, C. P., Nelson, R. G., & Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium (2012). Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*, *380*(9854), 1662–1673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61350-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61350-6).
- Guo, C., Martinez-Vasquez, D., Mendez, G. P., Toniolo, M. F., Yao, T. M., Oestreicher, E. M., Kikuchi, T., Lapointe, N., Pojoga, L., Williams, G. H., Ricchiuti, V., & Adler, G. K. (2006). Mineralocorticoid receptor antagonist reduces renal injury in rodent models of types 1 and 2 diabetes mellitus. *Endocrinology*, *147*(11), 5363–5373. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0944>.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. (2013). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, 1–150.
- Kozegi, S., Molnar, A., Lenart, L., Hodrea, J., Balogh, D. B., Lakat, T., Szkibinszkij, E., Hosszu, A., Sparding, N., Genovese, F., Wagner, L., Vannay, A., Szabo, A. J., & Fekete, A. (2019). RAAS inhibitors directly reduce diabetes-induced renal fibrosis via growth factor inhibition. *The Journal of physiology*, *597*(1), 193–209. <https://doi.org/10.1113/JP277002>.
- Koye, D. N., Magliano, D. J., Nelson, R. G., & Pavkov, M. E. (2018). The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Advances in chronic kidney disease*, *25*(2), 121–132. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.10.011>.
- Koye, D. N., Magliano, D. J., Reid, C. M., Jepson, C., Feldman, H. I., Herman, W. H., & Shaw, J. E. (2018). Risk of Progression of Nonalbuminuric CKD to End-Stage Kidney Disease in People With Diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, *72*(5), 653–661. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.02.364>.
- Klimontov, V. V., & Korbut, A. I. (2019). Albuminuric and non-albuminuric patterns of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes & metabolic syndrome*, *13*(1), 474–479. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.014>.
- Krolewski, A. S., Niewczas, M. A., Skupien, J., Gohda, T., Smiles, A., Eckfeldt, J. H., Doria, A., & Warram, J. H. (2014). Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes care*, *37*(1), 226–234. <https://doi.org/10.2337/dc13-0985>.
- Larmour, K., & Levin, A. (2021). Slowing Progression in CKD: DAPA CKD and Beyond. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, *16*(7), 1117–1119. <https://doi.org/10.2215/CJN.20211220>.
- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., 3rd, Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., Coresh, J., & CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*, *150*(9), 604–612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>.
- Lotufo, P.A. (2016). Rastreamento para doença renal: Uma ferramenta em potencial para reduzir a desigualdade na saúde. *São Paulo Medical Journal*, *134*(1), 1-2
- Malta, M., Cardoso, L.O., Bastos, F.I., Magnanini, M.M.F., Silva, C.M.F.P. (2010). Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Revista de Saúde Pública*, *44*, 559-565.
- Marshall S. M. (2014). Natural history and clinical characteristics of CKD in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Advances in chronic kidney disease*, *21*(3), 267–272. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2014.03.007>.
- Molitch, M. E., Steffes, M., Sun, W., Rutledge, B., Cleary, P., de Boer, I. H., Zinman, B., Lachin, J., & Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Group (2010). Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes care*, *33*(7), 1536–1543. <https://doi.org/10.2337/dc09-1098>.
- Oshima, M., Shimizu, M., Yamanouchi, M. *et al.* Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat Rev Nephrol* **17**, 740–750 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00462-y>
- Radcliffe, N. J., Seah, J. M., Clarke, M., MacIsaac, R. J., Jerums, G., & Ekinci, E. I. (2017). Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression. *Journal of diabetes investigation*, *8*(1), 6–18. <https://doi.org/10.1111/jdi.12533>.
- Ruiz-Ortega, M., Rayego-Mateos, S., Lamas, S., Ortiz, A., & Rodrigues-Diez, R. R. (2020). Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology*, *16*(5), 269–288. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0248-y>.
- Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic Nephropathy: An Overview. *Methods Mol Biol*. 2020; 2067:3-7. doi: 10.1007/978-1-4939-9841-8\_1. PMID: 31701441.
- Shimizu, M., Furuichi, K., Yokoyama, H., Toyama, T., Iwata, Y., Sakai, N., Kaneko, S., & Wada, T. (2014). Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. *Clinical and experimental nephrology*, *18*(2), 305–312. <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0870-0>.
- Thomas, M.C., Brownlee, M, Susztak, K. Sharma, K. JandeleitDahm, K.A. Zoungas, S. *et al.* (2015). Diabetic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 2015, 1(1), 1-20.

Van Bommel, E., Muskiet, M., van Baar, M., Tonneijck, L., Smits, M. M., Emanuel, A. L., Bozovic, A., Danser, A., Geurts, F., Hoom, E. J., Touw, D. J., Larsen, E. L., Poulsen, H. E., Kramer, M., Nieuwdorp, M., Joles, J. A., & van Raalte, D. H. (2020). The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney international*, *97*(1), 202–212. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.013>.

Yamanouchi, M., Furuichi, K., Hoshino, J., Toyama, T., Hara, A., Shimizu, M., Kinowaki, K., Fujii, T., Ohashi, K., Yuzawa, Y., Kitamura, H., Suzuki, Y., Sato, H., Uesugi, N., Hisano, S., Ueda, Y., Nishi, S., Yokoyama, H., Nishino, T., Samejima, K., ... Research Group of Diabetic Nephropathy, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and the Japan Agency for Medical Research and Development (2019). Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study. *Diabetes care*, *42*(5), 891–902. <https://doi.org/10.2337/dc18-1320>

Zoccali, C., & Mallamaci, F. (2019). Nonproteinuric progressive diabetic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*, *28*(3), 227–232. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000489>

Zou, H., Zhou, B., & Xu, G. (2017). SGLT2 inhibitors: a novel choice for the combination therapy in diabetic kidney disease. *Cardiovascular diabetology*, *16*(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0547-1>.