

José Geraldo Lopes Ramos

ÍNDICE PROTEINÚRIA/CREATININÚRIA EM  
GESTANTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL

*Tese de Doutorado apresentada ao Curso de  
Pós-Graduação em Clínica Médica da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

Orientador: Prof. Dr. Elvino Guardão Barros  
Coordenador do Curso: Prof. Dr. Ellis Alindo D'Arrigo Busnello

Porto Alegre  
1998

aos meus pais  
pela minha formação

à Carla e nossos filhos Gabriel e Isadora,  
pela compreensão e afeto.

## AGRADECIMENTOS

Desejo expressar meus agradecimentos a todos os que, de alguma forma, contribuíram para a elaboração desta tese e, em particular,

# ao Prof. Dr. Elvino Guardão Barros, pela segura orientação e didática, essenciais para a realização deste trabalho;

# ao Prof. Dr. César Amaury Costa, pelo estímulo e contribuição para a execução do Pós-Graduação;

# ao Prof. Dr. Ellis Alindo Dárrigo Busnello, pela acolhida a este Curso de Pós-Graduação;

# ao Prof. Sérgio Hofmeister Martins Costa, pelo incentivo e ajuda na revisão deste trabalho;

# ao Dr. Marcelo Marcillac Mathias, pela colaboração na revisão bibliográfica e coleta de dados;

# ao Acadêmico Yherar Lavic S. Guerin, pela eficiente ajuda;

# à Enfermeira Virgínia Moretto, pelo auxílio para com a orientação às pacientes;

# ao Dr. William M. Barron, pelas sugestões à metodologia aplicada;

# ao Prof. José Roberto Goldim, pela assessoria científica;

# à Dra. Mary Clarisse Bozzetti, pelo desenvolvimento metodológico;

# ao Prof. Dr. Eduardo Pandolfi Passos, pela amizade e apoio;

# ao Prof. Fernando Monteiro Freitas, pelas oportunidades concedidas;

# ao Prof. Dr. Antonino Pompeu Pandolfi, pelos primeiros ensinamentos e estímulo ao desenvolvimento;

# aos Médicos Residentes do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo constante apoio e ajuda para a pesquisa;

# aos Professores do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre;

# aos Professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## SUMÁRIO

	Página
Lista de Símbolos e Abreviaturas.....	6
Lista de Figuras, Tabelas e Gráficos.....	7
1. Introdução.....	10
1.1. Manuseio Renal de Proteínas.....	11
1.2. Mecanismos Fisiopatológicos da Proteinúria.....	13
1.3. Medida da Proteinúria.....	14
1.4. Classificação da Proteinúria.....	16
1.5. Aspectos Gerais da Creatininúria.....	17
1.6. Alterações da Função Renal na Gestação.....	17
1.7. Hipertensão Arterial na Gestação.....	19
1.8. Proteinúria na Gravidez.....	22
1.9. Índice Proteinúria/Creatininúria.....	23
1.10. Índice Proteinúria/Creatininúria na Gravidez.....	25
2. Proposição.....	29
3. Pacientes e Método.....	31
3.1. Grupo de Estudo.....	31
3.2. Análise Laboratorial.....	33
3.3. Método Estatístico.....	35
3.4. Considerações Éticas.....	35
4. Resultados.....	38
5. Discussão.....	58
6. Conclusão.....	63
7. Resumo.....	65
8. Summary.....	67
Referências Bibliográficas.....	69

## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

Alb/Cr	razão albumina/creatinina
Ca/Cr	razão cálcio/creatinina
DP	desvio padrão
DHEG	doença hipertensiva específica da gestação
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HIG	hipertensão induzida pela gestação
IPC	índice proteinúria/creatininúria
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PE	pré-eclampsia
NHBPEP	<i>National High Blood Pressure Education Program</i>
Se	sensibilidade
Sp	especificidade
r	coeficiente de correlação
ROC	<i>receiver operator curve</i>
VP-	valor preditivo negativo
VP+	valor preditivo positivo

## LISTA DE FIGURAS, TABELAS E GRÁFICOS

	Página
Figura 1: Parede Capilar Glomerular.....	11
Figura 2: Efeito da gestação na taxa de filtração glomerular (creatinina) e na taxa de excreção da razão albumina/creatinina (Alb/Cr).....	18
Tabela 1: Características da população estudada.....	41
Tabela 1.a: Características da população entre Grupo I (com proteinúria) e Grupo II (sem proteinúria).....	42
Gráfico 1: Correlação proteinúria de 24 horas e índice proteinúria/creatininúria ( $r = 0,30 < 0,52 < 0,64$ ).....	43
Gráfico 2: Correlação proteinúria de 24 horas e índice proteinúria/creatininúria em pacientes com creatininúria de 24 horas $> 800$ mg ( $r = 0,90 < 0,94 < 0,97$ ).....	44
Tabela 2: Distribuição das médias $\pm$ desvio-padrão do índice proteinúria/creatininúria (IPC) e da proteinúria de 24 horas (Prot. 24) pelos períodos do dia.....	45
Gráfico 3: Distribuição gráfica do índice proteinúria/creatininúria (IPC) e da proteinúria de 24 horas (Prot. 24) pelos períodos do dia.....	46
Tabela 3: Distribuição da média do índice proteinúria/creatininúria (IPC) nos grupos com proteinúria significativa ( $\geq 300$ mg) e sem proteinúria significativa ( $< 300$ mg) pelos períodos do dia.....	47
Gráfico 4: Distribuição gráfica das médias do IPC dos grupos com e sem proteinúria significativa pelos períodos do dia.....	48

Tabela 4: Média e desvio padrão da proteinúria de 24 horas em relação aos níveis críticos do índice proteinúria/creatininúria.....	49
Gráfico 5: Distribuição gráfica das médias da proteinúria de 24 horas (Prot. 24) em relação ao nível crítico do índice proteinúria/creatininúria (IPC).....	50
Gráfico 6: Distribuição gráfica da média do índice proteinúria/creatininúria em relação à variação da proteinúria de 24 horas.....	51
Tabela 5: Média, desvio padrão e variação da proteinúria de 24 horas (Prot. 24) em relação a faixas do índice proteinúria/creatininúria (IPC).....	52
Tabela 6: Média e desvio padrão do índice proteinúria/creatininúria (IPC) em relação a faixas de proteinúria de 24 horas (Prot. 24).....	53
Tabela 7: Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do índice proteinúria/creatininúria para o diagnóstico de proteinúria significativa ( $\geq 300$ mg/24 horas).....	54
Gráfico 7: Variação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do índice proteinúria/creatininúria para o diagnóstico de proteinúria significativa .....	55
Gráfico 8: Curva Operadora Receptora do índice proteinúria/creatininúria ( <i>ROC curve</i> ).....	56

## INTRODUÇÃO

## 1. INTRODUÇÃO

A filtração glomerular normal produz aproximadamente 180 litros de ultrafiltrado diariamente, essencialmente livres de proteínas. Mesmo que grandes quantidades de proteínas de alto peso molecular circulem pelos vasos capilares glomerulares, elas não entram no espaço urinário. Desta maneira, é possível a conservação de proteínas no organismo, processo de fundamental importância para a regulação da pressão oncótica, proteção imunológica, coagulação sanguínea normal e uma série de outros processos vitais para o indivíduo. Mesmo assim, uma pequena quantidade de proteínas é encontrada na urina de pessoas normais. Essas proteínas urinárias podem se originar, basicamente, de três locais distintos. Em primeiro lugar, aquelas provenientes do plasma que conseguem ultrapassar a barreira de filtração glomerular. Em segundo lugar, os próprios túbulos renais são fonte de proteínas na urina através da secreção tubular. O melhor exemplo desta situação é a proteína de Tamm-Horsfall, uma glicoproteína não encontrada no plasma, de origem tubular, presente na urina de pessoas normais. Em terceiro lugar, temos proteínas, em pequena quantidade, originadas do trato urinário inferior por produção de muco ou descamação de células do revestimento do trato urinário.

Aproximadamente 30 a 40% da proteinúria total é constituída de albumina, 15 a 20% de globulinas como IgG, IgA e proteínas de cadeias leves, sendo o restante constituído por proteína de Tamm-Horsfall.

## 1.1. Manuseio Renal de Proteínas

O manuseio renal de proteínas é complexo e consiste, fundamentalmente, de três componentes principais: a permeabilidade da parede capilar glomerular às proteínas plasmáticas, do metabolismo tubular de proteínas filtradas e da produção e secreção de proteínas pelas células tubulares renais. Os principais fatores que limitam a filtração de proteínas plasmáticas são mecânicos e eletroquímicos conforme pode ser visto na figura 1.

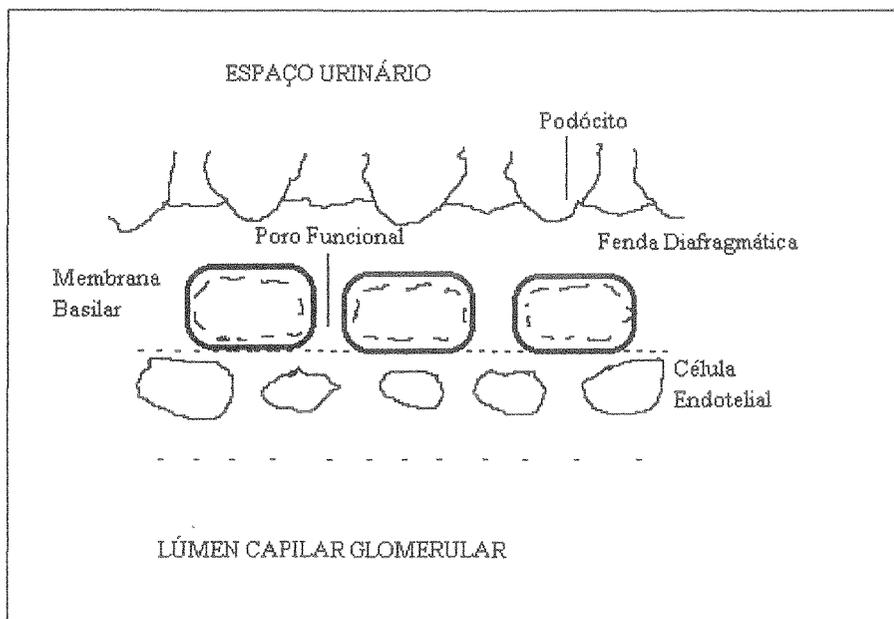


Figura 1: Parede Capilar Glomerular - Vista esquemática da parede capilar glomerular. As cargas negativas resultam da presença de poliânions que previnem a filtração da albumina. Os poros funcionais limitam a passagem de moléculas pelo seu tamanho.

A parede capilar glomerular apresenta três componentes: a célula endotelial fenestrada, a membrana basal glomerular e os podócitos da célula epitelial. Os poros entre os podócitos são fechados por uma fina membrana chamada de fenda diafragmática (Figura 1). A parede do capilar glomerular apresenta uma propriedade de selecionar pelo tamanho e pela carga elétrica a passagem dessas proteínas. As células endoteliais apresentam uma rede de cargas negativas devido a poliânions como os proteoglicanos. Cria-se assim uma barreira para ânions como a albumina. Em contraste, a IgG circulante é predominante catiônica ou neutra e sua filtração glomerular não é limitada pela carga elétrica (BLACK, 1996).

Moléculas pequenas como a inulina, peso molecular de 5200 daltons e raio molecular de 1,4 nm, atravessam livremente a barreira glomerular. Vamos acompanhar o seu trajeto. Em seu trajeto, inicialmente, esta pequena molécula atravessa a barreira endotelial, camada de células fenestradas com diâmetro de abertura de seus poros de até 100 nm. A próxima barreira é constituída de três camadas. A lâmina rara interna, camada imediatamente adjacente ao endotélio, é constituída de fibrilas com laminina, heparan sulfato, entactina e outras proteínas estruturais. A camada seguinte é constituída de uma lâmina densa composta de várias proteínas incluindo o colágeno IV. A terceira camada é a lâmina rara externa com composição semelhante à camada interna. Esta camada está em íntimo contato com os podócitos que apresentam, como já vimos anteriormente, uma fina membrana (o diafragma) com poros de aproximadamente 4 a 14 nm. Baseados apenas no tamanho molecular, poderíamos dizer que a membrana basal é um barreira para a filtração de proteínas plasmáticas maiores do que 4 a 5 nm. Entretanto, o tamanho não é a única barreira às proteínas plasmáticas. Cargas elétricas na membrana basal também desempenham um importante papel de seletividade da filtração de proteínas. Por exemplo, a albumina, com um raio molecular de 3,6 nm e peso molecular de 69.000 daltons, deveria, facilmente, transpor a barreira capilar glomerular se o tamanho fosse a única barreira. Isto não ocorre pelo fato desta molécula ser carregada eletricamente com cargas negativas. Isto impede a sua passagem através da barreira capilar glomerular, também constituída de cargas negativas em todas as camadas da membrana basal. O endotélio fenestrado é coberto por ácido siálico e poliglicano heparan sulfato, substâncias estas fortemente carregadas com cargas negativas. Os pedicelos também são cobertos com sialoglicoproteínas contendo cargas negativas e, com isto, contribuindo com a integridade dos pedicelos e do diafragma entre eles. Portanto, as várias proteínas aniônicas nas três camadas da membrana basal contribuem de forma decisiva para a manutenção das proteínas plasmáticas na

circulação sanguínea. Este certamente é o elemento mais importante para explicar a virtual ausência de albumina no espaço urinário. De fato, ela é repelida pelas cargas elétricas negativas encontradas nas várias camadas da membrana basal. Por outro lado, as proteínas de baixo peso molecular, abaixo de 25.000 daltons, ou com raio molecular menor do que 2,3 nm são pequenas o suficiente para atravessar a barreira do capilar glomerular. Nestes casos, a carga elétrica tem um papel secundário no processo de filtração glomerular. Elas são extensivamente filtradas e, após, reabsorvidas pelos túbulos proximais. Alguns autores têm demonstrado que, apesar de toda barreira do capilar glomerular, uma pequena porção de albumina, globulina e outras proteínas plasmáticas conseguem passar pela membrana capilar, sendo reabsorvidas nas células do túbulo proximal após a sua filtração glomerular. Outras pequenas proteínas, com peso molecular menores do que 20.000 daltons, conseguem mais facilmente passar por esta barreira, mas são normalmente reabsorvidas pelo túbulo proximal. Assim, proteínas pequenas, como a  $\beta_2$ -microglobulina, apoproteínas, enzimas e hormônios peptídeos, podem ser normalmente encontrados em pequenas quantidades na urina (KASISKE E KEANE, 1996).

Como já discutido anteriormente, a maior proteína encontrada na urina é a uromodulina ou também chamada de proteína de Tamm-Horsfall. Esta é uma glicoproteína com peso molecular de 7 milhões de daltons secretada e excretada, na urina, em quantidades que variam de 20 a 100 mg nas 24 horas. Esta proteína é secretada principalmente pelas células do ramo ascendente da alça de Henle e também pela parte inicial do túbulo distal. A proteína de Tamm-Horsfal é o principal componente dos cilindros hialinos presentes na urina.

## 1.2. Mecanismos Fisiopatológicos da Proteinúria

Aparentemente, a proteína pode aparecer de forma anormal na urina por três mecanismos principais. No primeiro, devido a uma alteração na barreira da membrana capilar, permitindo a passagem de proteínas de alto peso molecular, que normalmente eram retidas. Como não há capacidade de reabsorção destas

proteínas pelos túbulos, a proteína aparece na urina. No segundo, devido a uma insuficiência ou dano tubular, levando à inibição na capacidade absorptiva do túbulo proximal, facilitando o aparecimento de proteínas de baixo peso molecular na urina. No terceiro, devido a uma produção aumentada de proteínas no plasma, a quantidade de proteínas filtrada ultrapassa a capacidade de reabsorção do túbulo proximal. Desta maneira, a proteinúria pode ser didaticamente classificada em glomerular, tubular ou por aumento de produção de proteínas séricas.

A proteinúria glomerular é secundária à lesão do glomérulo com alteração de permeabilidade da barreira de filtração glomerular. Isto ocorre em várias glomerulopatias primárias ou secundárias, como no diabetes e nas pacientes com pré-eclampsia. O aspecto mais importante desta proteinúria é a presença de albuminúria.

Um padrão de predominância na excreção de proteínas urinárias, de baixo peso molecular, constitui achado comum em pacientes com várias patologias renais que afetam as células tubulares, especialmente as células dos túbulos proximais. Isto ocorre em doenças tubulares hereditárias como na síndrome de Fanconi, na doença de Wilson, bem como nas doenças túbulo-intersticiais, com lesão predominante de células tubulares proximais. Portanto, pacientes com lesão tubular renal, especialmente de túbulos proximais, terão uma menor reabsorção tubular de pequenas proteínas normalmente filtradas para o espaço urinário.

Os pacientes portadores das gamopatias, como o mieloma múltiplo e macroglobulinemia, apresentam um aumento na excreção de proteínas de cadeia leves, pesadas e outros fragmentos de imunoglobulinas. Desta forma, podemos observar um excesso exagerado na produção e concentração de proteína filtrável.

### 1.3. Medida da Proteinúria

Uma das maneiras mais simples e rápida de realizar o diagnóstico de proteinúria é através dos testes com fitas reagentes de imersão (“dipstick”). Este teste semiquantitativo é feito em amostra isolada de urina. Detecta uma

concentração total de proteína na urina e não necessariamente uma excreção aumentada. Portanto, estas fitas podem ser positivas em pacientes com baixo volume urinário, mesmo com uma excreção normal de proteína, não ocorrendo o mesmo em pacientes com alto volume urinário, mesmo quando a excreção de proteínas está aumentada. Na verdade, este teste utiliza uma fita reagente com corante indicador de pH, azul de tetrabromofenol, para detectar a proteína. O teste é baseado na capacidade da proteína mudar a cor do tetrabromofenol. O grau de mudança da cor é grosseiramente proporcional à quantidade de proteína presente, com a cor variando de amarelo a azul. A fita detecta concentração de proteína de 30 mg/dl ou mais; mas, abaixo deste valor, ela pode ser negativa ou somente levemente positiva. Em um paciente, excretando 300 mg/24horas de proteinúria em um total de 1500 ml de urina, apresentará uma concentração proteica de 20 mg/dl e, por isto, poderá não ser detectada com a fita reagente. O teste também é insensível a proteínas de cadeias leves.

Estas fitas são bastante populares também para a medida de várias outras substâncias na urina. Ainda em relação à proteinúria, o resultado pode ser dado em cruzes: 1+ corresponde a 30 mg/dl; 2+, a 100 mg/dl; 3+, a 500 mg/dl e 4+ a mais de 500mg (MEYER e colegas, 1994). Para avaliação mais adequada da proteinúria, pode-se usar a medida de urina de 24 horas ou a relação Proteinúria/Creatininúria.

A medida da proteinúria de 24 horas utiliza o ácido tricloacético ou o ácido sulfossalicílico. A adição do ácido sulfossalicílico deixa a amostra de urina turva sendo medida a turbidez em um fotômetro. A maioria dos indivíduos sadios apresentarão uma excreção de 30 a 130 mg/dl durante 24 horas. Aceita-se como uma excreção normal de proteínas totais o limite superior de 150 mg/dl em 24 horas.

Alternativamente, a medida de proteínas na urina de 24 horas pode ser estimada utilizando-se a razão proteína/creatinina em uma amostra isolada de urina. O racional para utilizarmos esta relação é o fato da excreção de proteína e creatinina serem relativamente estáveis durante o dia com uma boa correlação com a proteinúria de 24 horas. A validade do método proteína/creatinina foi proposto no início da década de 1980 e tem sido demonstrado em vários trabalhos mais recentes.

#### 1.4. Classificação da Proteinúria

A proteinúria pode ser classificada em três grandes grupos: transitória ou intermitente, ortostática e persistente.

Proteinúria transitória é a mais comum, atingindo 4% dos homens e 7% das mulheres. Febre e exercícios são responsáveis pela maioria dos casos de proteinúria transitória e geralmente apresentam resolução espontânea. Provavelmente esta alteração na permeabilidade capilar seja devido a modificações induzidas pela angiotensina II ou pela norepinefrina. A excreção de proteínas de alto e baixo peso molecular sugere haver tanto um aumento da filtração glomerular, quanto uma diminuição da reabsorção tubular (ROBINSON, 1980).

A proteinúria ortostática ocorre principalmente em adolescentes e caracteriza-se por uma excreção aumentada de proteínas, quando na posição ereta, mas normal na posição supina (< de 50 mg/8 horas). O mecanismo responsável parece ser um aumento da permeabilidade capilar devido ao aumento na angiotensina II e norepinefrina em indivíduos suscetíveis, quando eretos. A excreção total de proteínas é geralmente menor do que 1 g/dia e o prognóstico é benigno, já que a função renal geralmente permanece normal (SPRINGBERG e colegas, 1982).

A modificação de uma posição deitada lateral para supina durante o final da gestação causa modificações fisiológicas importantes na função renal (o manejo renal de sódio, água e ácido úrico são alterados), os quais podem simular uma pré-eclampsia. O efeito da modificação postural na excreção de proteínas não foi observado em gestantes normais, não gestantes ou em gestantes com pré-eclampsia, tanto quantitativa quanto qualitativamente. Já a fração de albumina excretada foi aumentada quando da realização de exercícios em gestantes com pré-eclampsia, mas não quando na posição deitada (tanto supina quanto lateral). O fato da postura deve sempre ser considerado na avaliação da função renal da proteína em gestantes (TOBACK e colegas, 1970).

A proteinúria persistente reflete doença sistêmica ou renal. Doenças sistêmicas que aumentam a permeabilidade capilar glomerular (como na insuficiência cardíaca, infecções virais e febre) podem levar a perdas urinárias de proteínas. A doença renal pode ser primária (glomerulopatia membranosa ou glomeruloesclerose focal) ou secundária a alguma doença sistêmica com

repercussão local (nefropatia diabética, nefropatia lúpica, ou nefroesclerose devido à hipertensão arterial sistêmica - HAS). Pelo menos a metade das crianças com proteinúria persistente apresenta glomeruloesclerose, seguida de nefropatia por IgA ou membranosa (YOSHIKAWA e colegas, 1991).

### 1.5. Aspectos Gerais da Creatininúria

O uso da depuração da creatinina é a melhor maneira para a realização da medida da função renal, principalmente quando comparada à creatinina sérica. Entretanto, a medida da creatinina urinária pode ser imprecisa em grande parte dos pacientes pela dificuldade da coleta adequada em períodos prolongados. A medida de 24 horas acaba não sendo fidedigna pelos constantes erros de coleta. Para nos certificarmos de que uma coleta foi adequada por um período de 24 horas, é necessário que haja um mínimo de excreção urinária da creatinina. Aceita-se como valores normais de creatinina urinária, 15 a 20 mg/kg para as mulheres e 20 a 25 mg/kg para os homens. Em um indivíduo com função renal normal, admite-se como 800 mg o mínimo de excreção urinária de creatinina durante um período de um dia (KASISKE E KEANE, 1996).

### 1.6. Alterações da Função Renal na Gestação

A gestação leva a uma série de alterações na função renal, especialmente nas pacientes que apresentam o quadro clínico de pré-eclampsia. A permeabilidade capilar glomerular aumenta ao longo da gravidez, acompanhando o incremento do fluxo plasmático renal que cresce com a evolução da gestação. O pico da permeabilidade glomerular ocorre em torno da

36<sup>a</sup> semana de gestação quando a depuração da albumina e a razão albumina/creatinina urinária encontram-se aumentadas (Figura 2). Este efeito é transitório, voltando ao normal na 6<sup>a</sup> semana pós-parto (WRIGHT e colegas, 1987).

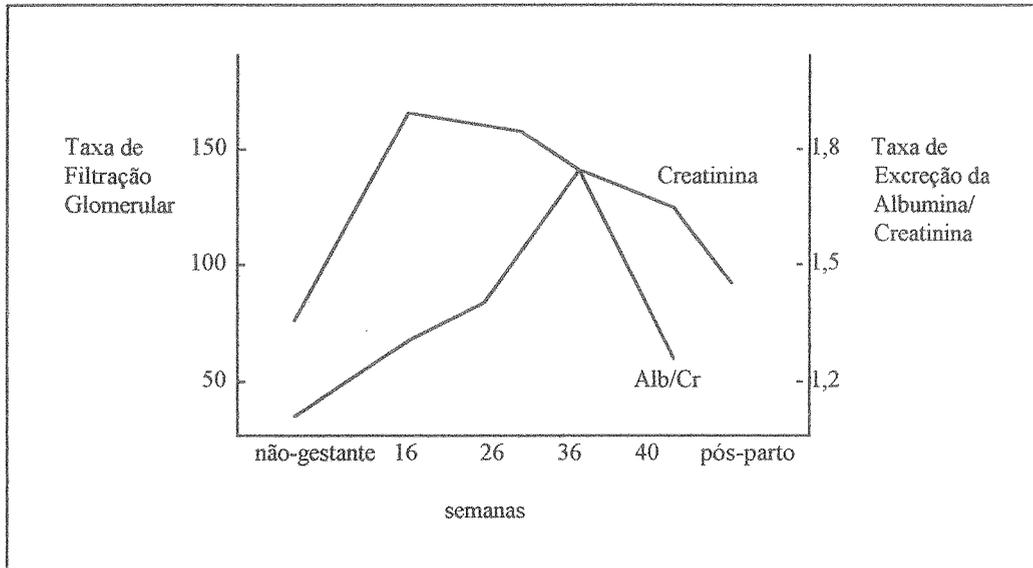


Figura 2: Efeito da gestação na taxa de filtração glomerular (Creatinina) e na taxa de excreção da razão albumina/creatinina (Alb/Cr).

A proteinúria da paciente com pré-eclampsia é não seletiva e persistente enquanto durar a gestação. Seu prognóstico é benigno, retornando à excreção normal de proteínas após o parto. A permeabilidade glomerular capilar aumentada, encontrada na pré-eclampsia, parece estar associada ao edema celular intracapilar glomerular encontrado patognomonicamente e definido como glomeruloendoteliiose capilar (BARRON, 1995).

Uma das tentativas de tentar realizar o diagnóstico precoce, ou de prever o aparecimento da pré-eclampsia, foi feita através da medida da microalbuminúria. Infelizmente, a medida da microalbuminúria não mostrou

diferença significativa para o diagnóstico precoce ou no valor preditivo positivo (VP+) para o diagnóstico de pré-eclampsia. A microalbuminúria não deve, pois, ser utilizada como um método preditivo de pré-eclampsia (KONSTANTIN-HANSEN e colegas, 1992).

A excreção da albumina pode apresentar características diversas entre gestantes sem ou com hipertensão. Em contraste com a hiperfiltração glomerular e com o aumento da excreção urinária de proteínas totais, Misiani e colegas (1991) verificaram que primigrávidas normais excretavam significativamente menos albumina do que no período pós-parto e não-gestacional. As primigrávidas normais, como um grupo, demonstraram um paralelo nas modificações da excreção da albumina urinária e na pressão arterial diastólica (PAD) por toda gestação e puerpério, sugerindo uma parcela importante dos fatores de regulação hemodinâmica na regulação da permeabilidade glomerular à albumina. Por outro lado, o aumento da excreção de albumina urinária precede o início da hipertensão arterial em gestantes primigestas que irão desenvolver pré-eclampsia. Outro fato importante é que a excreção de albumina urinária é alterada durante o dia em primigestas com pré-eclampsia. Enquanto a excreção urinária de albumina não altera durante todo o dia em primigestas normais, em primigestas que desenvolveram hipertensão induzida pela gestação (HIG), a excreção de albumina urinária foi significativamente maior no período diurno do que no noturno após a 28<sup>a</sup> semana de gestação.

### 1.7. Hipertensão Arterial na Gestação

A HAS incide em cerca de 10 % da população de gestantes, sendo uma das principais causas de morbi-mortalidade materna e perinatal. No estado do Rio Grande do Sul, bem como em todo o Brasil, as síndromes hipertensivas são a causa mais freqüente de óbito materno (MARTINS-COSTA e colegas, 1997).

A classificação mais utilizada e propagada das síndromes hipertensivas na gestação, em nosso meio, tem sido a do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas de 1972. Nesta classificação, os distúrbios hipertensivos são

divididos em hipertensão crônica (de qualquer etiologia), pré-eclampsia/eclampsia, hipertensão crônica com pré-eclampsia superajuntada e hipertensão transitória (NHBPEP, 1991).

Pré-eclampsia é a doença hipertensiva específica da gestação (DHEG). Ela normalmente surge após a 20<sup>a</sup> semana de gestação (exceção quando na presença de mola hidatidiforme ou hidropsia fetal). A pré-eclampsia é constituída pelo aumento da pressão arterial acompanhada de proteinúria, edema, ou ambos. Os critérios para o diagnóstico de HAS pode ser um dos seguintes: 1) a pressão arterial sistólica (PAS) aumenta em 30 mmHg ou mais dos níveis prévios à 20<sup>a</sup> semana de gestação; ou, 2) a PAD aumenta em 15 mmHg ou mais dos níveis prévios à 20<sup>a</sup> semana de gestação; ou, 3) medidas de 140/90 mmHg ou mais se os níveis prévios não forem conhecidos.

Pode-se também utilizar a medida da pressão arterial média ( $PAM = PAS \times 2 + PAD / 3$ ), considerando-se hipertensão arterial um incremento de 20 mmHg na PAM ou um valor igual ou acima de 90 mmHg para o segundo trimestre e de 105 mmHg para o terceiro trimestre.

Como pequenas variações da pressão arterial podem ter significado diagnóstico importante na gestação, faz-se necessário tomar cuidados que minimizem os erros de aferição. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) recomendam os seguintes cuidados para a correta mensuração da pressão arterial na gravidez :

a) Paciente sentada e em repouso por pelo menos cinco minutos antes da aferição;

b) Braço estendido na altura do coração (utilizar sempre o mesmo braço em medidas subseqüentes);

c) Preferentemente esfigmomanômetro com coluna de mercúrio;

d) Manguito com largura padrão de 12cm;

e) Medida da pressão diastólica quando ocorrer o desaparecimento do último som diastólico (fase V de Korotkoff). Em 15% das gestantes o quinto som de Korotkoff está ausente (próximo de zero). Nestas utiliza-se o quarto som (abafamento do som).

Freqüentemente, mulheres grávidas têm edema, em geral de membros inferiores, mas também de distribuição generalizada, sem que isso tenha qualquer significado patológico. Por outro lado, um edema generalizado (parede abdominal, face, região lombo-sacra, mãos) associado a um aumento de peso acima de 1000 g por semana, em gestante com hipertensão arterial, é fortemente sugestivo de DHEG.

O diagnóstico de pré-eclampsia deve ser presumido naquelas gestantes em que hipertensão arterial e proteinúria significativa surgirem após a

vigésima semana de gestação (exceto na mola hidatidiforme quando a pré-eclampsia pode surgir antes da 20ª semana). Frequentemente hipertensão e proteinúria surgem acompanhados de edema patológico. Se o aumento da pressão arterial e a proteinúria ocorrerem após a 20ª semana em uma primigesta com história familiar (principalmente irmã ou mãe) de pré-eclampsia ou eclampsia, a probabilidade de acerto no diagnóstico de pré-eclampsia é maior do que 90% (MARTINS-COSTA e colegas, 1997).

O ácido úrico sérico eleva-se precocemente na pré-eclampsia e tem correlação positiva com lesões de ateromatose do leito placentário e recém nascidos de menor peso, grau de hemoconcentração e gravidade da glomeruloendoteliase. Cifras de uricemia acima de 4,5 mg/dl são anormais na gestação. A atividade diminuída da antitrombina-III (< 70%) correlaciona-se com a glomeruloendoteliase renal e sua medida pode ser de valia no diagnóstico diferencial com HAS crônica. Outra medida, que pode ser utilizada para o diagnóstico diferencial entre pré-eclampsia e HAS crônica, é a dosagem de calciúria urinária. Uma medida abaixo de 100 mg/24 horas é mais provável para o diagnóstico de pré-eclampsia (RAMOS e col., 1998).

Quando hipertensão e proteinúria surgem pela primeira vez em primigesta após a 20ª semana da gestação, o diagnóstico de pré-eclampsia é facilmente inferido. Do mesmo modo, gestantes que apresentam níveis pressóricos elevados antes da 20ª semana ou mesmo ainda antes do início da prenhez, devem ser diagnosticadas como portadoras de hipertensão arterial crônica. Por outro lado, o diagnóstico diferencial pode tornar-se difícil, quando a gestante é vista pela primeira vez após a 20ª semana com hipertensão arterial e não sabe informar com precisão seus níveis pressóricos anteriores. Se a gestante não for primigesta, conviver com o mesmo companheiro de sua primeira gestação e apresentar ácido úrico sérico menor do que 4,5 mg/dl, o diagnóstico de HAS crônica é mais provável, mesmo que proteinúria significativa esteja presente. Faz-se o diagnóstico de pré-eclampsia superajuntada à HAS crônica quando ocorrer piora dos níveis pressóricos, aumento da uricemia (> 6 mg/dl) e proteinúria significativa após a primeira metade da gestação, em grávidas previamente hipertensas.

## 1.8. Proteinúria na Gravidez

A maioria dos indivíduos sadios apresentará uma excreção de 30 a 150 mg durante 24 horas. A maior parte desta proteinúria normal é relativa à albumina. Em gestantes, devido a um aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal efetivo, aceita-se como limite superior de excreção de proteínas a taxa de 300 mg/dl em 24 horas (DUNLOP E DAVISON, 1987).

Proteinúria na gestação é definida como a excreção de 0,3 g ou mais em um período de 24 horas. Isto pode ser correlacionada com 30 mg/dl (1+ no exame qualitativo de urina) em mais de uma determinação de urina aleatória. Proteinúria geralmente é um sinal tardio da pré-eclampsia que, embora inespecífica, seu surgimento praticamente confirma o diagnóstico de pré-eclampsia. O edema pode não estar presente na pré-eclampsia (NHBPEP, 1991). Chesley (1985) conclui que o diagnóstico de pré-eclampsia é questionável na ausência de proteinúria.

Na pré-eclampsia/eclampsia, as modificações na permeabilidade capilar das células endoteliais fazem com que grandes quantidades de proteínas que não podem ser reabsorvidas pelos túbulos proximais, sejam excretadas. A proteinúria na pré-eclampsia corresponde a proteínas de alto peso molecular, especialmente a albumina (ALVAREZ, 1976).

A proteinúria também faz parte dos critérios de gravidade da pré-eclampsia. Cunningham e colaboradores (1997) estabeleceram que a presença de 4 g na urina de 24 horas determina o diagnóstico de pré-eclampsia grave aumentando a morbidade materna. A diferenciação de pré-eclampsia leve ou grave pode passar despercebida, necessitando de parâmetros laboratoriais para o seu diagnóstico. A importância desta diferenciação reside na possibilidade de uma doença, aparentemente inócua, tornar-se rapidamente grave sem sintomatologia.

Friedman e Neff (1976), analisando 38.000 gestações, referem que a proteinúria, acompanhando pressão arterial diastólica de 95 mmHg ou mais, aumenta a taxa de mortalidade fetal.

Stettler e Cunningham (1992), revendo 53 gestantes com proteinúria acima de 500 mg/dia, concluíram que proteinúria assintomática está associada a um número aumentado de conseqüências adversas na gestação e a um aumento na morbidade materna.

Combs e colegas (1993) concluíram que gestantes diabéticas com proteinúria de 24 horas de 190-499 mg/dia antes da 20<sup>a</sup> semana apresentam um risco aumentado de desenvolver pré-eclampsia posterior, provavelmente devido à presença de nefropatia diabética.

A combinação de proteinúria e hipertensão aumenta significativamente a morbidade e mortalidade perinatal conforme estudo de Ferrazzani e colegas (1990).

Kahhale e colegas (1992), analisando 2130 gestantes hipertensas com proteinúria, verificaram que a mortalidade perinatal aumentava em 7,6 vezes quando o nível de proteinúria alcançava o seu grau máximo. Este estudo concluiu que o aumento da proteinúria foi gradativamente maior com a prematuridade, o crescimento intra-uterino restrito, o índice de Apgar menor do que 7 no quinto minuto de vida e os níveis pressóricos.

A proteinúria está intimamente ligada à pré-eclampsia e a importância de sua medida está bem estabelecida. Proteinúria pode ser medida em amostras aleatórias, em amostras de tempo pré-determinado ou em coleta de 24 horas. A proteinúria na urina de 24 horas, embora mais fidedigna, pode apresentar erros significativos na coleta da urina, especialmente em pacientes ambulatoriais. Testes, que consigam realizar o diagnóstico de proteinúria mais rapidamente e de forma simplificada, têm sido procurados em várias especialidades (KASISKE E KEANE, 1996).

### 1.9. Índice Proteinúria/Creatininúria

Vários testes têm procurado facilitar o diagnóstico de proteinúria significativa de maneira mais rápida e fidedigna. Um deles tem comparado a relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina aleatória, ou no início da manhã, com a proteinúria de 24 horas de pacientes ambulatoriais com doença renal. O índice proteína/creatinina (definido como [proteína em mg/l dividido pela creatinina mmol/l] vezes 10) abaixo de 125, em uma urina aleatória, exclui proteinúria patológica (ou definida como acima de 150 mg em 24 horas). Por outro lado, um índice maior do que 136 indica a presença de proteinúria significativa. O índice para uso randômico mostrou ser uma medida

semiquantitativa útil da excreção proteica em 24 horas; contudo, o índice quando utilizado na urina do início da manhã foi menos fidedigno. Esses autores propõem o uso deste índice de proteína/creatinina como rastreamento de proteinúria (SHAW e colegas, 1983).

Em um estudo com 46 pacientes não definidos quanto a doença renal básica, Ginsberg e associados (1983) encontraram uma excelente correlação ( $r = 0,97$ ) da razão proteína/creatinina em uma medida única de urina com a proteinúria de urina coletada durante 24 horas. A melhor correlação ocorreu quando as medidas eram coletadas na primeira urina da manhã e antes de dormir. Estes autores concluíram, então, que uma razão proteína/creatinina maior do que 3,5 (mg/mg) representara uma proteinúria nefrótica, e uma razão menor do que 0,2 ficara dentro dos limites de normalidade na presença de uma função renal estável.

Esse índice passa a ter maior importância em pacientes pediátricos, onde a coleta de urina, por longo tempo, torna-se praticamente inviável. Houser (1984), a fim de determinar a acuracidade da proteinúria de 24 horas comparada com a medida da razão proteína/creatinina em crianças (idade de 5 a 17 anos), encontrou uma forte correlação entre as duas medidas ( $r = 0,986$ ), podendo este índice ser amplamente utilizado na prática pediátrica.

Abitbol e associados (1990) examinaram 64 crianças com síndrome nefrótica ( $> 1,0$  g/24 horas) e verificaram uma correlação forte entre a razão proteína/creatinina com a medida da proteinúria em 24 horas ( $r = 0,97$ ). A sensibilidade (Se), a especificidade (Sp), os valores preditivos positivo (VP+) e negativo (VP-) da razão proteína/creatinina para o diagnóstico de proteinúria nefrótica ( $> 1,0$  g/24 horas) foi de 90%, 84%, 85% e 97%, respectivamente. Estes investigadores referem que a dificuldade na coleta de urina 24 horas em crianças é tanta, que sugerem a medida da razão proteína/creatinina como a mais indicada para crianças.

Nas doenças renais, esse índice foi analisado por Schwab e colaboradores (1987) que, em 101 pacientes com doença renal definida (glomerulonefrite, nefrite intersticial, hipertensão, nefropatia diabética, entre outras), verificaram uma forte correlação entre a razão proteína/creatinina em amostra isolada de urina com a quantificação em urina coletada por 24 horas ( $r = 0,96$ ). A razão proteína/creatinina foi determinada como acurada, barata, conveniente e confiável para estimar a proteinúria total tanto de pacientes ambulatoriais ( $r = 0,97$ ) como de pacientes imobilizados ( $r = 0,95$ ).

Dados semelhantes foram encontrados por Lemann e Doumas (1987) que evidenciaram forte correlação ( $r = 0,97$ ) entre a razão proteína/creatinina urinária e a proteinúria de 24 horas em indivíduos adultos normais, em

pacientes nefróticos e em pacientes transplantados renais. Devido ao fato de que, em indivíduos normais, a proteína/creatinina urinária nunca excedeu 100 mg/g, esses autores propõem que uma razão  $< 100$  mg/g, obtida na ausência de febre, exercício ou outra evidência de doença renal, seja considerada um critério de função renal normal. Em contra-partida, em pacientes nefróticos (excreção proteica urinária  $\geq 4000$  mg/dia) a razão proteína/creatinina sempre excedeu a 2000 mg/g.

### 1.10. Índice Proteinúria/Creatininúria na Gravidez

Na gravidez, Boler, Zbella e Gleicher (1987) definiram que a razão proteína/creatinina de uma amostra simples de urina é um método de alta acuracidade para avaliar a função renal em gestantes normais ( $r = 0,8526$ ), em gestantes com gestação gemelar ( $r = 0,9557$ ) e em gestantes hipertensas ( $r = 0,9628$ ), parecendo ser claramente mais prática do que a medida da urina de 24 horas.

Jashevatzky e colegas (1990) encontraram uma forte correlação entre a razão proteína/creatinina em amostras de urinas randomizadas de gestantes com pré-eclampsia ( $r = 0,9278$ ). Baseados em suas observações, uma razão de proteína/creatinina abaixo de 200 mg/g excluía proteinúria em gestantes saudáveis. Esses autores apresentam a razão proteína/creatinina como um método barato, simples e mais confiável do que a proteinúria de 24 horas.

Combs, Wheeler e Kitzmiller (1991) estudaram 133 mulheres diabéticas das classes B até RF e ratificaram uma correlação entre a razão proteína/creatinina e a proteinúria de 24 horas ( $r = 0,977$ ), não sendo afetada essa correlação pela gestação, trimestre ou pré-eclampsia. Entretanto, os valores preditivos apresentaram um erro médio de 19 a 27%. Devido ao grande erro no valor de predição da razão proteína/creatinina, estes autores concluíram que este método de estimar a excreção de proteínas, tem valor limitado em gestantes com diabetes, possivelmente devido ao fato das amostras aleatórias apresentarem pouca Se e Sp para a nefropatia diabética, ou para a uma nefropatia incipiente.

Kruseman e associados (1992) concluíram que a razão albumina/creatinina, medida na primeira urina da manhã, apresentou alta correlação com a excreção urinária noturna de albumina ( $r = 0,95$ ) em pacientes diabéticos não gestantes. A Se, Sp, VP+ e VP- de uma razão albumina/creatinina  $> 3,0$  em predizer uma microalbuminúria definida como  $> 20 \mu\text{g}/\text{min}$  foi de 94, 92, 92 e 94 %, respectivamente.

Lindow and Davey (1992), medindo a variabilidade da excreção urinária de proteínas em gestantes com proteinúria, verificaram que a razão proteína/creatinina na urina não obteve uma acuracidade adequada para predizer a medida da proteinúria de 24 horas ( $r = 0,36-0,53$ ). Esse achado possivelmente foi devido ao fato de que o volume de urina excretado não foi adequadamente coletado. A variabilidade do volume urinário durante três períodos do dia chegou a 41%, enquanto que a variabilidade da excreção de proteínas atingiu 44%. A perda urinária de proteínas em gestantes hipertensas, durante o dia, não foi linear, por isso medidas isoladas podem evidenciar falsos resultados. Lindow e Davey (1992), devido a essa intensa variabilidade, consideraram que a coleta de 24 horas permanece como o padrão para a medida de proteinúria em gestantes com HAS.

Quadri e associados (1994) avaliaram a correlação da razão proteína/creatinina com a proteinúria de 24 horas em gestantes com insuficiência renal leve (creatinina  $\leq 1,4 \text{ mg}/\text{dl}$ ). A média da razão proteína/creatinina encontrada ( $2,03 \pm 3,15$ ) correlacionou-se significativamente com a média de proteinúria medida em 24 horas ( $2,25 \pm 4,21 \text{ g}$ ;  $r = 0,92$ ). Uma amostra aleatória de urina, com razão proteína/creatinina  $<$  de 0,3, correlacionou-se com uma excreção de proteínas, em 24 horas,  $<$  de 300 mg com uma Se de 90,1%, uma Sp de 86,1%, um VP+ de 88,1% e um VP- de 93,9%. A Se, Sp, VP+ e VP- de uma amostra aleatória de urina, com razão proteína/creatinina  $\geq 3,0$  para corresponder a uma proteinúria de 24 horas  $\geq 3,5 \text{ g}$ , foi de 100%, 94,2%, 72,7% e 100%, respectivamente.

Saudan e colegas (1997) encontraram que a razão de proteína : creatinina de 30 mg de proteína/mmol de creatinina foi discriminatória para o diagnóstico de proteinúria verdadeira ( $> 300 \text{ mg}/\text{dia}$ ). A correlação da razão proteína : creatinina com a proteinúria de 24 horas foi de 0,93.

A razão proteína/creatinina urinária foi estudada sob diversos aspectos. Existem evidências que seu uso é acurado em diversas situações clínicas como em indivíduos normais, pacientes com diabete melito, com insuficiência renal, com síndrome nefrótica, com lupus eritematoso sistêmico e também em crianças. Quando se estuda, porém, a relação para ser utilizada em pacientes

gestantes, as conclusões são contraditórias, exigindo novas pesquisas. A real validade do uso da razão proteína/creatinina urinária ainda está para ser estabelecida em gestantes.

PROPOSIÇÃO

## 2. PROPOSIÇÃO

O presente estudo propõe-se a estudar a razão proteína/creatinina urinária de mulheres gestantes, com hipertensão arterial sistêmica, sob os seguintes aspectos:

1. verificar a correlação entre o índice proteína/creatinina urinária em amostra de urina e a proteinúria de 24;
2. verificar a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e negativo do índice proteína/creatinina urinária em amostra de urina, para o diagnóstico de proteinúria significativa;
3. estabelecer o nível da relação proteína/creatinina com melhor predição para o diagnóstico de proteinúria significativa;
4. estabelecer se o índice apresenta variação significativa entre diferentes períodos do dia.

## PACIENTES E MÉTODO

### 3. PACIENTES E MÉTODO

#### 3.1. GRUPO DE ESTUDO

##### 3.1.1. Delineamento do estudo

Foi realizado estudo transversal, onde o fator em estudo é o índice ou razão proteína/creatinina (mg/mg), dosado em amostra aleatória da urina, e o desfecho é a medida da proteinúria de 24 horas.

##### 3.1.2. População em estudo

Foram selecionadas pacientes oriundas do ambulatório Pré-natal para Hipertensão e Nefropatia, e da Emergência Obstétrica da Maternidade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que apresentavam o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e idade gestacional acima de 20 semanas, no período de maio de 1995 a julho de 1997. Considerou-se como diagnóstico de HAS a medida de 140 mmHg ou maior na PAS, e a medida de 90 mmHg ou maior na PAD, em pelo menos duas medidas, com um intervalo superior a 6 horas de observação. A medida da HAS foi realizada com esfigmomanômetro convencional, no membro superior direito, a PAD apontada na fase V e com a paciente sentada.

### 3.1.3. Critérios de inclusão

3.1.3.1. Grupo I: Gestantes com HAS que apresentaram proteinúria de 24 horas significativa ( $\geq 300$  mg/24 horas).

3.1.3.2. Grupo II: Gestantes com HAS que não apresentaram proteinúria de 24 horas significativa ( $< 300$  mg/24 horas).

### 3.1.4. Critérios de exclusão

Foram excluídas da população estudada as pacientes que apresentavam uma das situações clínicas a seguir: feto não vivo, ausência de feto, gestação gemelar, ruptura prematura das membranas, pós-datismo (idade gestacional  $\geq 42$  semanas), diagnóstico de HAS secundária, perda da função renal (creatinina sanguínea  $\geq 1,0$  mg/dl).

### 3.1.5. Variáveis em estudo

As pacientes foram avaliadas quanto às seguintes variáveis:

- a. Idade materna (em anos);
- b. Idade gestacional (em semanas);
- c. Paridade (em % de primiparidade);
- d. Creatinina sérica (em mg/dl);
- e. Ácido Úrico sérico (em mg/dl);
- f. Proteínas urinárias (em mg);
- g. Creatinina urinária (em mg);
- h. Índice Proteína/Creatinina (em mg/mg).

### 3.1.5. Logística

As gestantes foram atendidas pelos médicos do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Feito o diagnóstico de HAS, a paciente era internada para a avaliação da HAS e realizado o atendimento de rotina do Serviço. Entre os exames de rotina estava a medida da dosagem de proteínas em urina coletada por 24 horas. Todas as medidas de proteinúria foram realizadas com a paciente internada e em repouso. A internação era realizada de acordo com as rotinas do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MARTINS-COSTA e colegas, 1997). Para melhor controle do volume real de urina de 24 horas, foi também determinada a creatininúria na mesma amostra de urina. A paciente era informada sobre a pesquisa, sendo solicitada sua autorização. A amostra de urina para a medida da razão proteína/creatinina era retirada de 5 a 10 ml antes de iniciar a coleta de 24 horas. O índice proteína/creatinina foi calculado pela razão da medida de proteína urinária (em mg) pela creatinina urinária (em mg), em uma amostra de urina. O índice só era conhecido após o resultado da coleta de 24 horas e não era utilizado como parâmetro clínico durante a pesquisa. A análise estatística foi posterior à coleta da amostra.

## 3.2. ANÁLISE LABORATORIAL

Os exames laboratoriais foram realizados no laboratório de patologia clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, durante a internação da paciente.

### 3.2.1. Proteinúria

Utilizou-se o método turbidimétrico com ácido sulfossalicílico a 3% (SCHRIEVER e GAMBINO, 1965) para medir a proteinúria. A turvação foi lida em espectrototômetro marca SIEL 500 e usada como padrão uma solução de soro humano de concentração conhecida, diluída em água destilada. O exame foi feito em duplicata e repetido em caso de discordância superior a 5% entre os 2 resultados.

### 3.2.2. Creatinina Sérica e Urinária

A creatinina sérica e urinária foi dosada pelo método automatizado do picrato alcalino segundo reação de Jaffé, em aparelho Autoanalyzer Selectra 5000. (SLOT, 1965).

### 3.2.3. Ácido Úrico

O ácido úrico sérico foi dosado pelo método enzimático colorimétrico em aparelho Autoanalyzer Selectra 5000

### 3.3. MÉTODO ESTATÍSTICO

A análise estatística foi composta por análise descritiva das variáveis estudadas, sendo os resultados fornecidos através da média  $\pm$  desvio padrão ( $\mu \pm DP$ ), variação ( $\Delta$ ) e mediana, quando pertinentes. Os grupos foram divididos em pacientes com proteinúria significativa (Grupo I) e sem proteinúria (Grupo II). As médias foram comparadas através do teste de análise da variância (ANOVA).

Sensibilidade foi definida como a proporção de indivíduos com a doença, que têm um teste positivo para a doença. Especificidade foi definida como a proporção dos indivíduos sem a doença, que têm um teste negativo. Valor preditivo positivo foi definido como a probabilidade da doença ocorrer em um indivíduo com resultado positivo (anormal). Valor preditivo negativo é a probabilidade de não ter a doença quando o resultado é negativo (normal). O teste padrão foi considerado a dosagem de proteinúria de 24 horas (FLETCHER e colegas, 1996).

Foi calculado o coeficiente de correlação ( $r$ ) entre a proteinúria de 24 horas e o índice proteinúria/creatininúria. A Curva ROC (*receiver operator characteristic*) foi determinada para expressar a relação entre Se e Sp dos testes. Para a formação do banco de dados e análise estatística foi utilizado o pacote estatístico EPI-INFO 6.0. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

### 3.4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

As pacientes foram informadas dos objetivos do estudo, realizaram consentimento verbal para a pesquisa e tiveram acesso ao exame médico prestado pela equipe obstétrica do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do

Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todas as pacientes em estudo tiveram opção de desistir de participar deste estudo em qualquer momento, se assim desejassem.

Os exames realizados faziam parte da rotina de atendimento. Não houve necessidade de coletas adicionais por parte da paciente. O novo teste introduzido foi retirado de parte do teste padrão já utilizado, não alterando o seu resultado final e não sendo utilizado para modificação de conduta clínica durante o estudo. A pesquisa foi classificada como de risco mínimo por apresentar coleta de secreção a ser excretada e desprezada (HCPA, 1988).

As identidades das pacientes não foram reveladas, mantendo, assim, o sigilo adequado ao comportamento científico. O estudo abrangeu os princípios bioéticos de autonomia, beneficência, não-maleficência, veracidade e confidencialidade, tendo sido, ainda, avaliado e aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o ponto de vista estatístico e bioético.

## RESULTADOS

#### 4. RESULTADOS

O estudo compreendeu a análise da proteinúria de 105 gestantes com HAS. As características da população estudada podem ser analisadas na Tabela 1. A média de idade encontrada foi de  $29,3 \pm 7,08$  anos, com uma variação de 16 a 44 anos de idade. A média da idade gestacional na ocasião da medida da proteinúria de 24 horas encontrada foi de  $34,2 \pm 3,9$  semanas de gestação, com uma variação de 21 a 42 semanas de gestação. A creatinina sérica variou de 0,4 a 0,9 mg/dl, perfazendo uma média de  $0,66 \pm 0,12$  mg/dl. O ácido úrico sérico obteve uma variação de 1,3 a 11,0 mg/dl, obtendo uma média de  $4,8 \pm 1,5$  mg/dl. A paridade mais freqüente foi de 1 parto prévio, sendo o grupo de estudo composto por 45,2 % de primigestas.

O índice de correlação entre a proteinúria de 24 horas e o índice proteína/creatinina em amostra isolada de urina calculado foi de 0,52 ( $0,30 << 0,64$ ). No gráfico 1, podemos visualizar a reta da associação entre a proteinúria de 24 horas e o índice. Para realizar o controle da excreção real de urina excretada em 24 horas, selecionamos as pacientes que obtiveram uma excreção de creatinina urinária igual ou maior de 800 mg. Quarenta e sete gestantes apresentaram creatininúria superior a 800 mg/24 horas ( $\mu \pm DP = 1245 \pm 405$  [ $\Delta = 852 - 2834$ ]). Quando recalculado o coeficiente de correlação entre a proteinúria de 24 horas e o índice proteína/creatininúria, encontramos um r de 0,94 ( $0,90 << 0,97$ ), o qual pode ser visualizado através do Gráfico 2.

As medidas de proteínas foram divididas em três grupos, de acordo com o horário de coleta da urina. O primeiro grupo correspondeu às coletas realizadas no período compreendido entre 22 e 7 horas; o segundo, entre 8 e 13 horas; e, o terceiro, entre 14 e 21 horas. Após, foram verificadas as médias de proteínas de 24 horas e as médias do índice proteína/creatinina entre os períodos do dia. Na tabela 2, podemos verificar que as médias, tanto da proteinúria de 24 horas quanto do índice, não diferiram estatisticamente entre os períodos do dia ( $p > 0,05$ ). No gráfico 3, podemos visualizar a distribuição gráfica destas médias.

As pacientes foram distribuídas entre o grupo I, com proteinúria significativa ( $\geq 300$  mg/24 horas), e o grupo II, sem proteinúria significativa ( $< 300$  mg/24 horas). Após esta distribuição, foram verificadas as médias do índice proteína/creatinina pelos mesmos períodos do dia (Tabela 3). As médias do índice não apresentaram diferença estatística entre os períodos do dia ( $p > 0,05$ ), tanto no grupo sem proteinúria quanto no grupo proteinúrico. O gráfico 4 demonstra esta distribuição através de gráfico de barras.

A Tabela 4 demonstra as médias de proteinúria de 24 horas quando se discriminaram níveis críticos do índice proteína/creatinina de 0,2 até 3,0 mg/mg. Em cada nível crítico, verificou-se a média da proteinúria de 24 horas, tanto abaixo deste índice, como acima. Por exemplo, quando o índice estava abaixo de 0,5 mg/mg, a média de proteinúria foi de 133 mg em 24 horas, enquanto, um índice acima de 0,5 mg/mg, a média de proteinúria foi de 3530 mg em 24 horas. A variação destas médias, de acordo com o nível crítico do índice, pode ser visualizado do Gráfico 5.

Sob outro aspecto, verificamos as médias do índice proteína/creatinina em níveis críticos da proteína de 24 horas. O Gráfico 6 demonstra a variação da média do índice proteína/creatinina em níveis diferentes de proteinúria de 24 horas. Por exemplo, a média do índice, quando a proteinúria estava acima de 500 mg em 24 horas, foi de 6,79 mg/mg.

Na Tabela 5, as pacientes foram distribuídas em 5 grupos. O primeiro utilizou as pacientes com índice proteína/creatinina abaixo de 0,3 mg/mg; o segundo, com índice de 0,3 a 0,5; o terceiro, 0,5 a 1,0; o quarto, 1,0 a 3,0; e, o último, igual ou acima de 3,0. Posteriormente, calculou-se a média da proteinúria de 24 horas nos grupos. Pode-se verificar que o grupo com índice de 0,5-1,0 apresentou uma média de proteinúria de 523 mg/24 horas. No grupo com índice de 0,3-0,5, nenhuma paciente apresentou proteinúria significativa. No grupo com índice abaixo de 0,3, a proteinúria mais alta foi em uma paciente que apresentou 315 mg/24 horas. Nenhuma outra apresentou proteinúria significativa nesse grupo.

Na Tabela 6, a distribuição foi feita de acordo com a proteinúria de 24 horas: abaixo de 300 mg/24 horas, de 300 a 500, de 500 a 1000, de 1000 a 3000 ou acima de 3000. Após, foram estabelecidas as médias do índice proteína/creatinina nos grupos. A média do índice quando a proteinúria não era significativa foi de 0,16 mg/mg, enquanto a média do grupo com proteinúria de 500 a 1000 mg/24 horas foi de 1,16 mg/mg.

A fim de verificar a acuracidade do índice proteína/creatinina para o diagnóstico de proteinúria significativa, foram calculados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o negativo em diferentes níveis

críticos do índice proteína/creatinina para o diagnóstico de proteinúria acima de 300 mg em 24 horas (Tabela 7). A especificidade e o valor preditivo positivo tornam-se 100 % a partir do índice igual ou maior a 0,8. A sensibilidade e o valor preditivo negativo vão diminuindo de acordo com o aumento do valor do índice, decaindo sensivelmente quando acima de 0,5. No gráfico 7, podemos visualizar as variações de sensibilidade, especificidade e valores preditivos de acordo com a variação do índice. Nota-se que a medida do índice em 0,5 é o ponto onde ocorre a junção dos melhores valores conjuntos.

Foi construída uma Curva ROC (Gráfico 8) para verificarmos o melhor ponto de corte para o diagnóstico de proteinúria significativa (acima de 300 mg em 24 horas). Verificamos que o índice de 0,5 mg/mg foi o índice com melhores valores de sensibilidade e especificidade para diagnosticarmos uma proteinúria significativa em gestantes com hipertensão arterial.

Tabela 1: Características da população estudada.

Característica	$\mu \pm DP$	$\Delta$	Mediana
Idade (anos)	$29,3 \pm 7,08$	16 - 44	30
Idade Gestacional (semanas)	$34,2 \pm 3,9$	21 - 42	35
Creatinina (mg/dl)	$0,66 \pm 0,12$	0,4 - 0,9	0,7
Ácido Úrico (mg/dl)	$4,8 \pm 1,5$	1,3 - 11,0	4,7
Paridade	$1,2 \pm 1,5$	0 - 7	1

$\mu \pm DP$  = média  $\pm$  desvio padrão

$\Delta$  = variação do menor ao maior valor

Tabela 1.a: Características da população entre o Grupo I (com proteinúria) e o Grupo II (sem proteinúria).

Característica (em $\mu \pm DP$ )	Grupo I ( $\geq 300$ mg/24h)	Grupo II ( $< 300$ mg/24h)
Idade * (anos)	28,6 $\pm$ 7,6	30,2 $\pm$ 6,6
Idade Gestacional * (semanas)	33,8 $\pm$ 3,9	34,7 $\pm$ 3,8
Creatinina * (mg/dl)	0,7 $\pm$ 0,12	0,62 $\pm$ 0,12
Ácido Úrico ** (mg/dl)	5,3 $\pm$ 1,7	4,2 $\pm$ 1,09
Paridade *	1,0 $\pm$ 1,5	1,3 $\pm$ 1,5
Primigestação *	24/47 (51,1%)	21/55 (38,2%)

\* p = N.S.

\*\* p < 0,05

$\mu \pm DP$  = média  $\pm$  desvio padrão

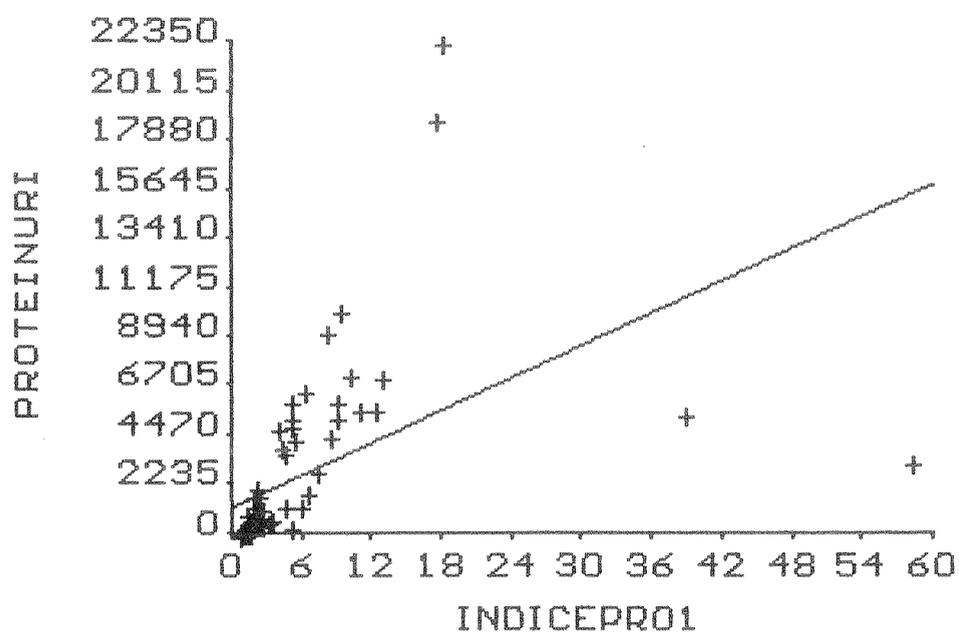


Gráfico 1: Correlação proteinúria de 24 horas e índice proteinúria/creatininúria ( $r = 0,30 < 0,52 < 0,64$ ).

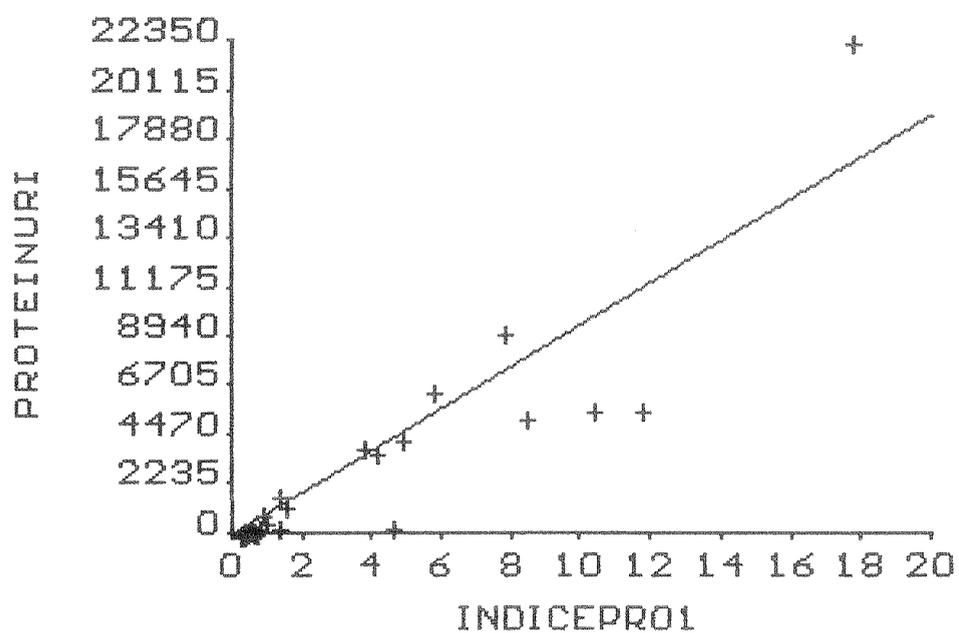


Gráfico 2: Correlação proteinúria de 24 horas e índice proteinúria/creatininúria em pacientes com creatininúria de 24 horas > 800 mg ( $r = 0,90 < 0,94 < 0,97$ ).

Tabela 2: Distribuição das médias  $\pm$  desvio padrão do índice proteinúria/creatininúria (IPC) e da proteinúria de 24 horas (Prot. 24) pelos períodos do dia.

Hora	IPC (mg/mg)*	n	Prot.24 (mg)*	n
22-7	3,59 $\pm$ 4,82	9	1765 $\pm$ 2905	15
8-13	1,25 $\pm$ 2,32	21	1321 $\pm$ 2073	20
14-21	2,19 $\pm$ 3,28	26	1173 $\pm$ 2108	21

\* = ANOVA não significativo

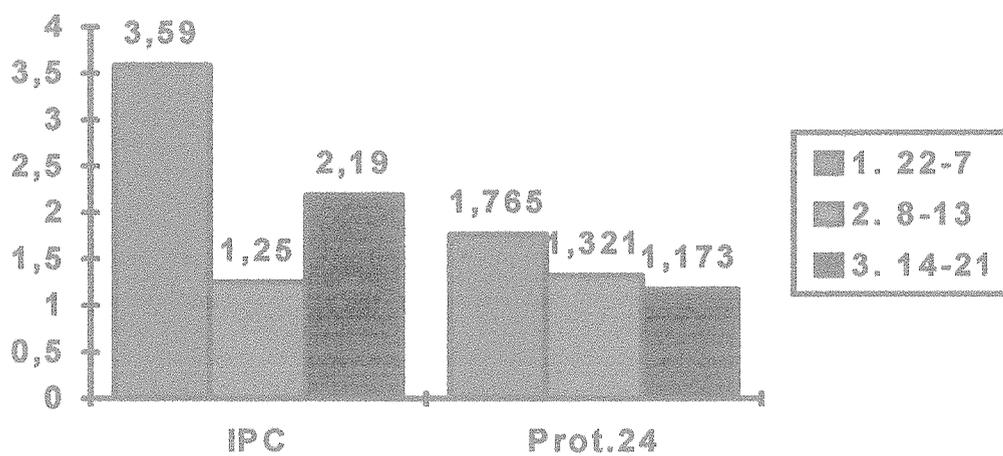


Gráfico 3: Distribuição gráfica do índice proteinúria/creatininúria (IPC) e da proteinúria de 24 horas (Prot. 24) pelos períodos do dia.

Tabela 3: Distribuição das médias  $\pm$  desvio padrão do Índice Proteinúria/Creatininúria (IPC) nos grupos com proteinúria significativa ( $\geq 300$  mg/24 horas) e sem proteinúria significativa ( $< 300$  mg/24 horas) pelos períodos do dia.

Hora	$< 300$ mg *	n	$\geq 300$ mg *	n
22-7	$0,11 \pm 0,06$	3	$5,34 \pm 5,13$	6
8-13	$0,13 \pm 0,19$	13	$3,06 \pm 3,05$	8
14-21	$0,18 \pm 0,16$	13	$4,20 \pm 3,69$	13

\* = ANOVA não significativo

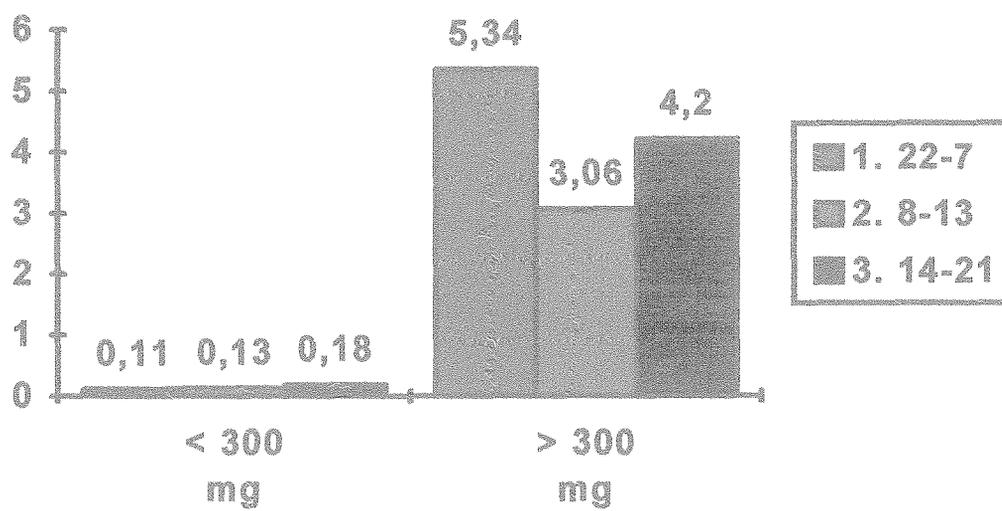
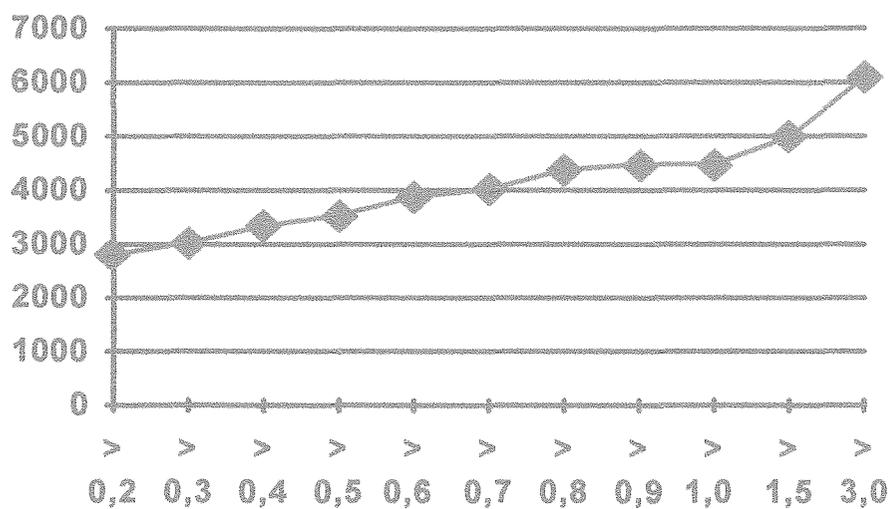


Gráfico 4: Distribuição gráfica das médias do IPC dos grupos com e sem proteinúria significativa pelos períodos do dia.

Tabela 4: Média e Desvio Padrão da proteinúria de 24 horas em relação aos níveis críticos do índice proteinúria/creatininúria.

Índice Proteinúria/Creatininúria	Proteinúria de 24 horas ( $\mu \pm DP$ )
< 0,2	106 $\pm$ 63
$\geq$ 0,2	2802 $\pm$ 4131
< 0,3	124 $\pm$ 79
$\geq$ 0,3	3020 $\pm$ 4233
< 0,4	130 $\pm$ 79
$\geq$ 0,4	3341 $\pm$ 4353
< 0,5	133 $\pm$ 79
$\geq$ 0,5	3530 $\pm$ 4412
< 0,6	156 $\pm$ 118
$\geq$ 0,6	3877 $\pm$ 4521
< 0,7	169 $\pm$ 152
$\geq$ 0,7	4021 $\pm$ 4576
< 0,8	196 $\pm$ 184
$\geq$ 0,8	4383 $\pm$ 4658
< 0,9	203 $\pm$ 192
$\geq$ 0,9	4480 $\pm$ 4680
< 1,0	203 $\pm$ 192
$\geq$ 1,0	4480 $\pm$ 4680
< 1,5	263 $\pm$ 336
$\geq$ 1,5	4998 $\pm$ 4812
< 3,0	320 $\pm$ 394
$\geq$ 3,0	6100 $\pm$ 4861

Prot. 24 (mg)



IPC (mg/mg)

Gráfico 5: Distribuição gráfica das médias da proteinúria de 24 horas (Prot. 24) em relação a variação do nível crítico do índice proteinúria/creatininúria (IPC).

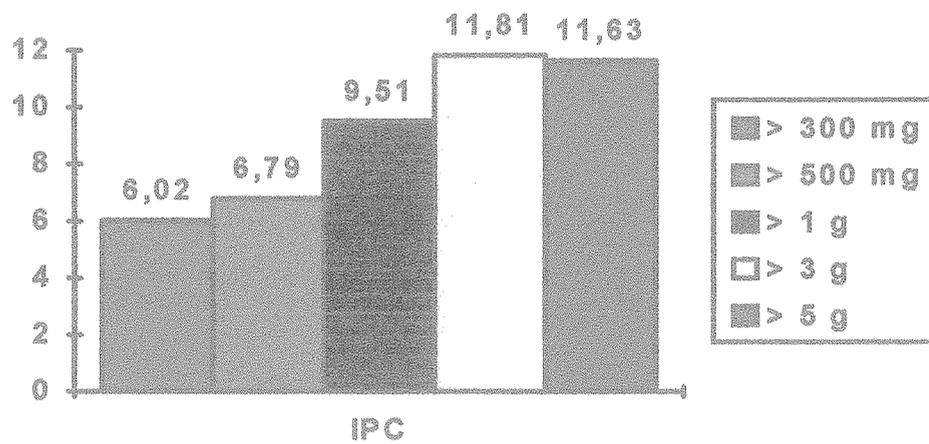


Gráfico 6: Distribuição gráfica da média do índice proteinúria/creatininúria em relação a variação da proteinúria de 24 horas.

Tabela 5: Média, desvio padrão e variação da proteinúria de 24 horas (Prot. 24) em relação a faixas do índice proteinúria/creatininúria (IPC).

IPC	Prot. 24 ( $\mu \pm DP$ )	$\Delta$ (mg)	n
< 0,3	124 $\pm$ 79	24 - 315	46
0,3 - 0,5	182 $\pm$ 57	90 - 277	9
0,5 - 1,0	523 $\pm$ 236	100 - 910	12
1,0 - 3,0	971 $\pm$ 578	328 - 2221	12
$\geq$ 3,0	6100 $\pm$ 4861	404 - 22344	26

Tabela 6: Média e desvio padrão do índice proteinúria/creatininúria (IPC) em relação a faixas de proteinúria de 24 horas (Prot. 24)

Prot. 24 (mg)	IPC ( $\mu \pm DP$ )	n
< 300	0,16 $\pm$ 0,15	55
300 – 500	1,26 $\pm$ 1,45	7
500 – 1000	1,16 $\pm$ 0,70	14
1000 – 3000	3,47 $\pm$ 2,15	8
$\geq$ 3000	11,81 $\pm$ 12,98	21

Tabela 7: Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do índice proteinúria/creatininúria para o diagnóstico de proteinúria significativa ( $\geq 300$  mg/24 horas).

IPC	Se	Sp	VP+	VP-
> 0,3	0,96	0,80	0,81	0,95
> 0,4	0,96	0,90	0,92	0,96
> 0,5	0,96	0,96	0,96	0,96
> 0,6	0,88	0,98	0,97	0,90
> 0,7	0,85	0,98	0,97	0,88
> 0,8	0,78	1,00	1,00	0,83
> 0,9	0,76	1,00	1,00	0,82
> 1,0	0,76	1,00	1,00	0,82
> 1,5	0,67	1,00	1,00	0,77
> 3,0	0,54	1,00	1,00	0,72

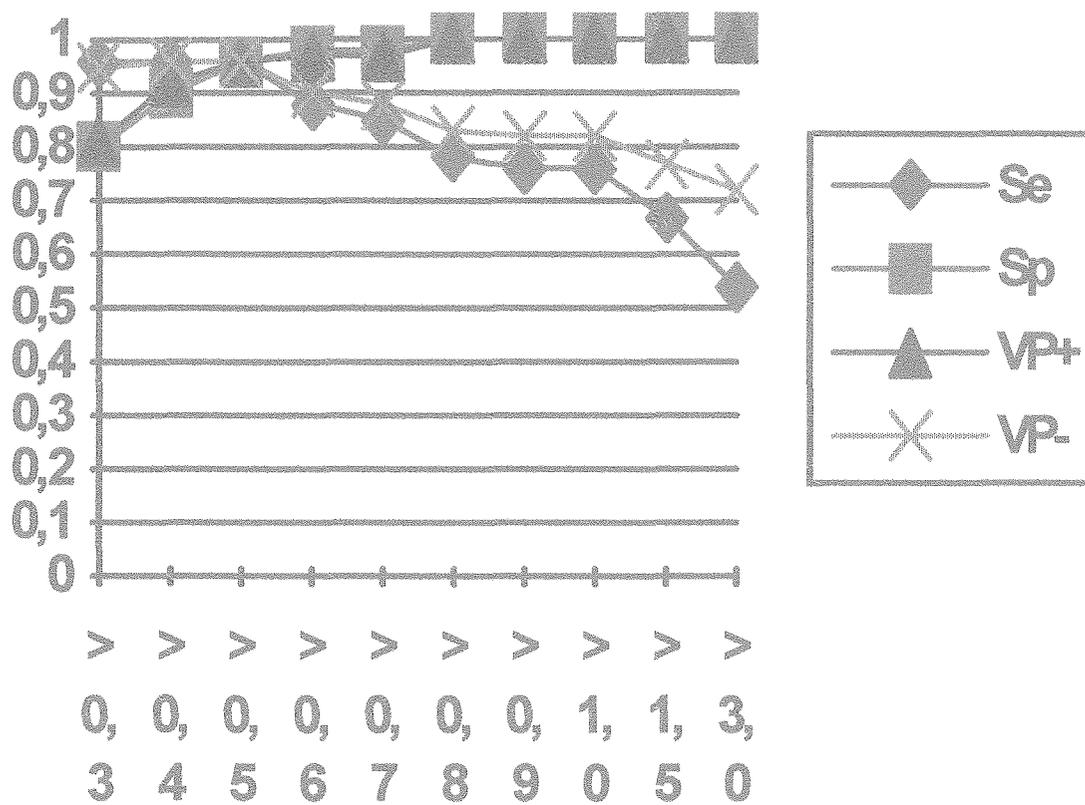


Gráfico 7: Variação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do índice proteinúria/creatininúria para o diagnóstico de proteinúria significativa.

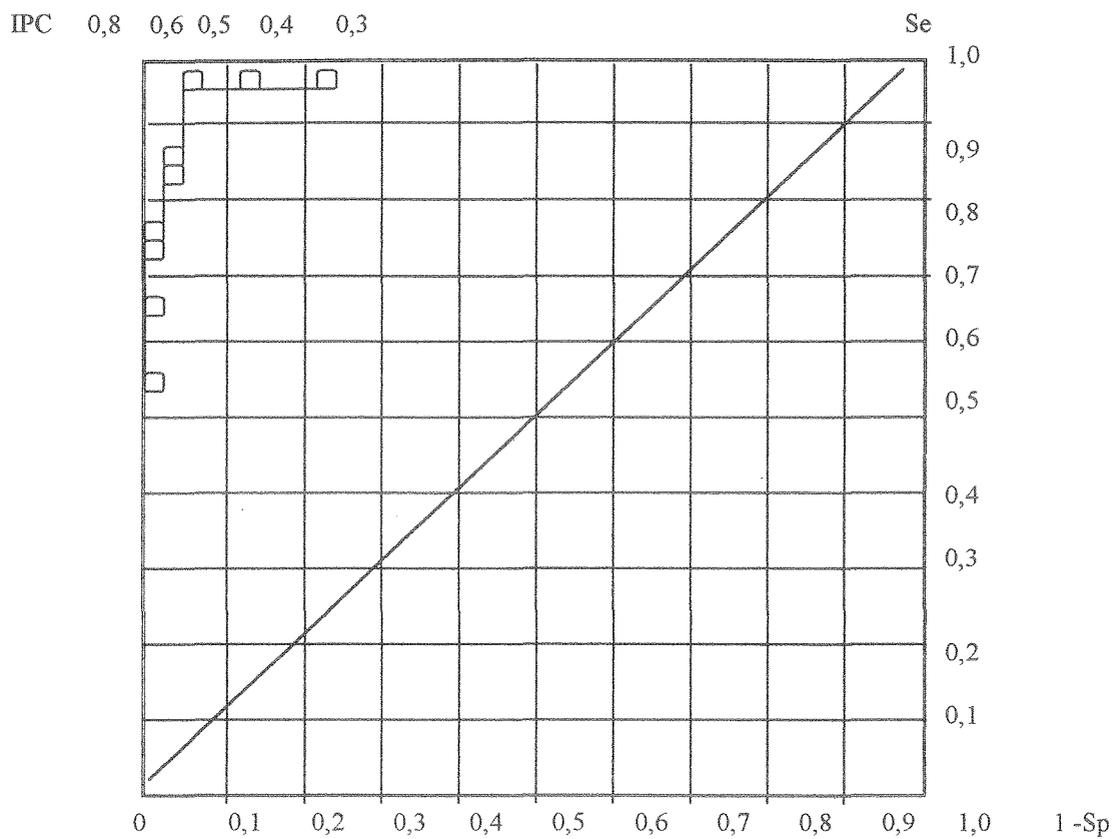


Gráfico 8: Curva Operadora Receptora do índice proteinúria/creatininúria (ROC CURVE).

## DISCUSSÃO

## 5. DISCUSSÃO

Em países em desenvolvimento, como o Brasil, a mortalidade materna continua apresentando taxas de 10 a 15 vezes maior do que em países desenvolvidos. Constatam-se aqui taxas de 132 mortes por 100.000 nascimentos em hospitais de alto risco, como o Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A hipertensão arterial na gestação constitui, neste meio, a principal causa destas mortes, correspondendo a um quarto dos casos (MARTINS-COSTA e colegas, 1997).

A constatação dos casos mais graves de doença hipertensiva na gestação constitui, por uso, uma das maneiras de tentar interromper quadros tempestivos desta doença. O principal parâmetro para o diagnóstico desta situação tem sido a procura de proteinúria significativa que, quando associada à hipertensão arterial, forma o quadro clínico de pré-eclampsia. O critério diagnóstico mais aceito em todo mundo é a medida da proteinúria em coleta de urina de 24 horas. Para o obstetra, que muitas vezes necessita de um diagnóstico rápido, a espera do término da coleta de urina em 24 horas pode não ser possível, pois a gravidade do quadro clínico exige providências imediatas. Outra dificuldade é verificada no emprego da técnica de coleta que, por muitas vezes, é inadequado: Muitas pacientes desprezam parte da urina, ou não realizam um adequado repouso durante a coleta. A dificuldade das pacientes em realizar uma coleta de urina confiável faz com que haja, muitas vezes, um excesso na internação de gestantes com hipertensão arterial (MARTINS-COSTA, RAMOS E BARROS, 1997).

A busca de um método eficiente, mais rápido e facilmente exequível não é exclusivo da obstetrícia. Várias especialidades têm procurado uma metodologia mais simples para a estimativa de proteinúria de 24 horas. O rápido diagnóstico de proteinúria através das fitas de imersão (“dipstick”) são bastante usados para várias medidas de substâncias na urina. Em relação a proteinúria, 1+ corresponde a 30 mg/dl, 2+, a 100 mg/dl e 3+, a 500 mg/dl. Kuo e colegas (1992) tentaram correlacionar esse método simples com a medida da proteinúria de 24 horas em gestantes normais e hipertensas. Estes

autores não conseguiram, porém, assegurar a fita de imersão como um método confiável, tanto para detectar como para excluir uma proteinúria significativa em mulheres gestantes. A concentração de proteínas era subestimada em 20% das amostras com 500 mg/dl. A taxa de falso negativo com 1+ aproximou-se de 40%.

Com o propósito de comparar o valor da fita de imersão com a excreção urinária de 24 horas, Meyer e associados (1994) compararam estes dois métodos de medida da proteinúria em 300 gestantes com hipertensão arterial. Os valores  $\geq 1+$  obtiveram um VP+ de 92% para prever uma proteinúria  $\geq 300$  mg/24 horas. Em contraste, uma medida negativa na fita de imersão apresentou um VP- de 34% para descartar proteinúria significativa. Mais ainda, valores de 3+ e 4+ apresentaram um baixo VP+ (36%) para diagnosticar pré-eclampsia grave, sendo sugerido por estes autores que a medida pela fita de imersão não deva ser considerada em gestantes hipertensas.

A tentativa de prever a pré-eclampsia, através de um teste laboratorial, tem sido perseguida por vários pesquisadores e através de várias técnicas. Infelizmente, porém, os resultados continuam inadequados. Nakamura e colaboradores (1992) tentaram prever a ocorrência de Hipertensão Induzida pela Gestação subsequente através da medida da razão albumina/creatinina na 20<sup>a</sup> semana de gestação. Uma razão albumina/creatinina (mg/g) de 16 ou mais foi considerada como o melhor resultado positivo representativo para o diagnóstico preditivo de HIG (VP+ = 43 % e VP- = 94 %).

A fim de verificar a potencialidade de rastreamento para a HIG, Baker e Hackett (1994) realizaram um estudo observacional em 500 gestantes nulíparas normotensas da medida da razão albumina/creatinina e da razão cálcio/creatinina urinárias (Ca/Cr) na 19<sup>a</sup> semana de gestação. Tanto a medida de Alb/Cr como da Ca/Cr urinárias não demonstraram diferenças significativas em pacientes que posteriormente desenvolveram HIG comparadas àquelas que permaneceram normotensas. Esse estudo ratifica a inexistência de um marcador laboratorial confiável para o rastreamento de HIG.

O índice ou razão proteína/creatinina urinária tem apresentado estudos adequados para o diagnóstico de proteinúria em várias situações clínicas. A correlação entre a medida da proteinúria de 24 horas e o índice tem sido bastante alta (0,95 a 0,98) em várias doenças clínicas, especialmente entre os nefróticos (GINSBERG e colegas, 1983; SCHWAB e colaboradores, 1987). Este índice torna-se, ainda, preferencial sedutor em situações clínicas onde a dificuldade de coleta da urina é mais problemática, como no caso da clínica pediátrica (ABITBOL e colaboradores, 1990).

A medida do índice proteína/creatinina apresentou correlações fortes com a proteinúria de 24 horas em pacientes com insuficiência renal ( $r = 0,97$ ), em crianças ( $r = 0,986$ ), em transplantados ( $r = 0,96$ ), em nefróticos ( $r = 0,97$ ), em mulheres diabéticas ( $r = 0,977$ ), podendo tanto ser utilizado como método de rastreamento como de diagnóstico nestas situações (GINSBERG e col., 1983; HOUSER, 1984; LEMANN E DOUMAS, 1987; ABITBOL e col., 1990; COMBS e col., 1991).

Quando estudado o índice em gestantes hipertensas, o índice de correlação entre a razão proteína/creatinina e a proteinúria de 24 horas apresentou dados conflitantes. Jaschevatzky e colegas (1990), Quadri e associados (1994) e Saudan e colegas (1997) apresentaram correlações fortes ( $r = 0,9278$ ,  $0,92$  e  $0,93$ , respectivamente), enquanto o estudo de Lindow e Davey (1992) apresentou uma correlação média ( $r = 0,53$ ), em semelhança aos dados encontrados no presente estudo ( $r = 0,52$ ). Entretanto, quando a creatininúria estava acima  $800 \text{ mg}$  em 24 horas (o que representa uma coleta de urina mais adequada), encontramos uma correlação forte como a maioria dos autores ( $r = 0,94$ ). Mesmo que a totalidade das coletas de nossas pacientes tenham sido sob regime hospitalar, a metade das coletas não conseguiu mostrar-se adequada. Parece que o índice proteína/creatinina apresenta até um resultado mais fidedigno do que a própria proteinúria de 24 horas, pois apresenta uma menor chance de erro de coleta. Pode-se até discutir se o padrão-ouro para a dosagem de proteínas urinárias não deveria ser o índice e não uma coleta de 24 horas. Conclui-se que, para o diagnóstico de proteinúria, deve sempre haver a informação da dosagem de creatinina urinária, principalmente quando a coleta for feita em urina de 24 horas.

Embora uma correlação totalmente linear não tenha sido encontrada na totalidade das pacientes (mesmo considerando a creatininúria urinária em 24 horas abaixo de  $800 \text{ mg}$ ), um índice maior do que  $0,8$  praticamente diagnostica todos os casos de proteinúria acima de  $300 \text{ mg}$  em 24 horas (Tabela 7). Quadri e associados (1994) diagnosticaram todos os casos de proteinúria nefrótica com um índice maior do que  $3,0$ . No outro lado da razão, encontra-se quase a totalidade dos casos sem proteinúria significativa com um índice abaixo de  $0,3$  (Tabela 5 e 6). Jaschevatzky e colegas (1990) praticamente excluíram a proteinúria significativa quando o índice estava abaixo de  $0,2$ . Pode-se afirmar que um índice baixo de  $0,2$  exclui proteinúria significativa e acima de  $3,0$  apresenta proteinúria nefrótica em gestantes com hipertensão arterial. Valores intermediários podem apresentar falsos positivos e negativos.

Outro fato que requer discussão, é relacionado ao tempo em que ocorreu a coleta. A razão proteína/creatinina foi medida em amostras de urina de 51 pacientes com um variado espectro de função renal e proteinúria, obtidas durante três períodos diferentes do dia e comparada à proteinúria de 24 horas por Kristal e colegas (1988). Esses autores encontraram uma correlação linear entre as duas variáveis. A correlação foi maior quando a medida era realizada às 8 e 12 horas, enquanto que a menor ocorreu às 16 horas. Esta correlação não foi dependente do sexo, mas levemente da taxa de filtração glomerular. A conclusão da pesquisa sugere que a razão proteína/creatinina deve ser, pelo menos, utilizada para o seguimento e rastreamento de doenças renais, substituindo coletas de 24 horas. No presente estudo, não se encontrou diferença significativa na proteinúria medida em três períodos diferentes do dia (Tabelas 2 e 3). Ginsberg e associados (1983) encontraram, no entanto, uma melhor correlação quando as medidas eram coletadas na primeira urina da manhã e antes de dormir.

Um dado importante do estudo parece ser o de haver sido encontrado um ponto de corte onde existe uma significativa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de proteinúria acima de 300 mg em 24 horas. O índice de 0,5 ou mais apresenta alta probabilidade de apresentar proteinúria significativa (Gráficos 8 e 9), fato que facilitará o diagnóstico de pré-eclampsia na prática obstétrica diária. Resta ainda, em estudos futuros, verificar se este índice pode ser utilizado para o acompanhamento da gravidade da proteinúria de pacientes com hipertensão arterial na gestação.

## CONCLUSÃO

## 6. CONCLUSÃO

O presente estudo conclui que em gestantes com hipertensão arterial sistêmica:

1. O índice de correlação entre o índice proteína/creatinina urinária em amostra de urina e a proteinúria de 24 horas foi de 0,94;

2. O índice proteína/creatinina, em amostra de urina, apresentou adequada sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para o diagnóstico de proteinúria significativa;

3. O nível da relação proteína/creatinina que apresentou melhor predição para o diagnóstico de proteinúria significativa, foi de 0,5 mg/mg;

4. A medida do índice proteína/creatinina urinário não apresentou diferença significativa em diferentes períodos do dia.

RESUMO

## 7. RESUMO

*Objetivos:* Verificar a correlação entre o índice proteína/creatinina em amostra isolada de proteinúria de 24 hora. Medir a sensibilidade e especificidade do índice para o diagnóstico de proteinúria significativa. Estabelecer o nível da relação proteína/creatinina urinária com melhor predição para o diagnóstico de proteinúria significativa em gestantes com hipertensão arterial sistêmica.

*Delineamento do Estudo:* Foi realizado estudo transversal em 105 gestantes com 20 semanas de idade gestacional, ou mais, com hipertensão arterial sistêmica, atendidas na Maternidade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde o fator de estudo é o índice proteína/creatinina, dosado em amostra aleatória de urina, e o desfecho é a medida da proteinúria de 24 horas. O nível de significância foi estabelecido em 0,05.

*Resultados:* O coeficiente de correlação entre a proteinúria de 24 horas e o índice proteína/creatinina urinária foi de 0,94. Não foi encontrada diferença significativa entre as medidas do índice pelos períodos variados do dia. Foi construída uma curva ROC através da análise da sensibilidade e especificidade do índice para o diagnóstico de proteinúria significativa ( $\geq 300$  mg/24 horas). A especificidade e o valor preditivo positivo foram de 100 % para um índice  $\geq 0,8$ . Os melhores valores de sensibilidade (0,96), especificidade (0,96) e valores preditivos positivo (0,96) e negativo (0,96) para o diagnóstico de proteinúria  $\geq 300$  mg/24 horas ocorreram quando o índice proteína/creatinina foi de 0,5 mg/mg.

*Conclusão:* O índice proteinúria/creatininúria, em amostra aleatória de urina de gestantes com hipertensão arterial, apresentou boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de proteinúria  $\geq 300$  mg/24 horas e uma forte correlação com a proteinúria de 24 horas. Um índice de 0,5 mg/mg apresenta uma predição de proteinúria significativa, podendo ser utilizado para o diagnóstico em gestantes com hipertensão arterial.

SUMMARY

## 8. SUMMARY

*Objective:* Verify the correlation between the protein/creatinine ratio and the 24-hours urine collection protein measurement, estimate the ratio's sensitivity and specificity in the diagnosis of significant proteinuria and establish the ratio's cut-off level with best predictive capacity for the diagnosis of significant proteinuria in hypertensive pregnant women.

*Study Design:* A cross-sectional study with 105 hypertensive patients pregnant for 20 weeks, or more, who were seen at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre's maternity. The studied factor is the protein/creatinine ratio measured in a single urine sample collected at random and the outcome is the 24-hour urine collection protein measurement. Significance level was set at 0.05.

*Results:* The correlation index between the protein/creatinine ratio and the 24-hours protein was 0.94. A significant difference in the ratio's results was not found in different times of the day. A ROC curve was constructed to analyze the ratio's sensitivity and specificity for the diagnosis of significant proteinuria ( $\geq 300$  mg in 24 hours). Specificity and positive predictive value were 100 % for a ratio  $\geq 0.8$ . The best values for sensitivity (0.96), specificity (0.96), positive predictive value (0.96) and negative predictive value (0.96) in the diagnosis of proteinuria  $\geq 300$  mg in 24 hours occurred when the protein/creatinine ratio was 0.5.

*Conclusion:* The protein/creatinine ratio in a single urine sample taken at random from hypertensive pregnant women has shown good sensitivity and specificity for the diagnosis of proteinuria greater than 300 mg in 24 hour and it has reached a good correlation level with 24-hour urine collection protein measurement. A ratio of 0.5 mg/mg is predictive of significant proteinuria and it can be used for the diagnosis of hypertensive pregnant women.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABITBOL, C.; ZILLERUELO, G.; FREUNDLICH, M.; STRAUSS, J.. Quantification of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic children. **J. Pediatr.** 1990; 116:243-247.
2. ALVAREZ, R.R.. Hypertensive Disorders in Pregnancy: Toxemias of Pregnancy, Preeclampsia, Eclampsia. In: ALVAREZ, R.R.. **The Kidney in Pregnancy**. New York, Wiley, 1<sup>a</sup> ed., 1976, págs. 113-132.
3. BAKER, P. N.; HACKETT, G. A.. The use of Urinary Albumin-Creatinine Ratios and Calcium-Creatinine Ratios as Screening Tests for Pregnancy-Induced Hypertension. **Obstet. Gynecol.** 1994; 83:745-749.
4. BARRON, W.M.. Hypertension. In: BARRON, W.M.; LINDHEIMER, M.D.. **Medical Disorders During Pregnancy**. St. Louis, Mosby, 2<sup>a</sup> ed., 1995, págs. 1-36.
5. BLACK, R.M.. Isolated Proteinuria and Hematuria. In: BLACK, R.M.. **Rose & Black's Clinical Problems in Nephrology**. Boston, Little, Brown and Co., 1<sup>a</sup>ed., 1996, págs. 193-199.
6. BOLER, L.; ZBELLA, E. A.; GLEICHER, N.. Quantification of Proteinuria in Pregnancy by the Use of Single Voided Urine Samples. **Obstet. Gynecol.** 1987; 70:99-100.
7. CHESLEY, L.C.. Diagnosis of Preeclampsia. **Obstet. Gynecol.** 1985; 65:423-425.
8. COMBS, C. A.; ROSENN, B.; KITZMILLER, J. L.; KHOURY, J. C.; WHEELER, B. C.; MODOVNIK, M.. Early-pregnancy proteinuria in diabetes related to preeclampsia. **Obstet. Gynecol.** 1993; 83:802-807.
9. COMBS, C. A.; WHEELER, B. C.; KITZMILLER, J. L.. **Am. J. Obstet. Gynecol.** 1991; 165:920-923.
10. CUNNINGHAM, F.G.; MACDONALD, P.C.; GANT, N.F.; LEVENO, K.J.; GILSTRAP III, L.C.; HANKINS, G.D.V.; CLARK, S.L.. Hypertensive Disorders in Pregnancy. In: CUNNINGHAM, F.G.; MACDONALD, P.C.; GANT, N.F.; LEVENO, K.J.; GILSTRAP III, L.C.;

- HANKINS, G.D.V.; CLARK, S.L.. **Williams Obstetrics**. Stamford, Prentice-Hall International, 20<sup>a</sup> ed., 1997, págs. 693-744.
11. DUNLOP, D.; DAVISON, J.M.. Renal haemodynamics and tubular function in human pregnancy. **Baillière's Clin. Obstet. Gynaecol.** 1987; 1:769-788.
  12. FERRAZZANI, S.; CARUSO, A.; DE CAROLIS, S.; MARTINO, I.V.; MANCUSO, S.. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. **Am. J. Obstet. Gynecol.** 1990; 62:366-371.
  13. FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER, E. H.. Diagnóstico. In: FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER, E. H.. **Epidemiologia Clínica**. Porto Alegre, Artes Médicas, 3<sup>a</sup> ed., 1996, págs. 52-83.
  14. FRIEDMAN, E.A.; NEFF, R.K.. Pregnancy outcome as related to hypertension, edema, and proteinuria. IN: LINDHEIMER, M.D.; KATZ, A.I.; ZUSPAN, F.D.. **Hypertension in Pregnancy**. New York, Wiley, 1<sup>a</sup> ed., 1976, pág. 13.
  15. GINSBERG, J. M.; CHANG, B. S.; MATARESE, R. A.; GARELLA, S.. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. **N. Engl. J. Med.** 1983; 309:1543-1546.
  16. HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA). **Normas de Pesquisa em Saúde**. Resolução nº 01 de 13 de junho de 1988 do Conselho Nacional de Saúde. Artigo 7<sup>o</sup>, págs. 4-5.
  17. HOUSER, M.. Assessment of proteinuria using random urine samples. **J. Pediatr.** 1984; 104:845-848.
  18. JASCHEVASTZKY, O. E.; ROSENBERG, R. P.; SHALIT, A.; ZONDER, H. B.; GRUNSTEIN, S.. Protein/Creatinine Ratio in Random Urine Specimens for Quantification of Proteinuria in Preeclampsia. **Obstet. Gynecol.** 1990; 75:604-606.
  19. KAHHALE, S.; BITTAR, R.E.; CARRARA, W.; KOMOGATA, H.A.; CARDOSO, R.H.A.; ZUGAIB, M.. Proteinúria como fator de risco no prognóstico da gestação associada à síndrome hipertensiva. **Revist. Ginecol. Obstet.** 1992; 3:122-129.
  20. KASISKE, B.L.; KEANE, W.F.. Laboratory Assessment of Renal Disease: Clearance, Urinalysis, and Renal Biopsy. In: BRENNER, B.M.. **The Kidney**. Philadelphia, W. B. Saunders, 5<sup>a</sup> ed., 1996, págs. 1137-1174.
  21. KONSTANTIN-HANSEN, K. F.; HESSELD AHL, H.; PEDERSEN, S. M.. Microalbuminuria as a predictor of preeclampsia. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.** 1992; 71:343-346.

22. KRISTAL, B.; SHASHA, S. M.; LABIN, L.; COHEN, A.. Estimation of Quantitative Proteinuria by Using the Protein-Creatinine Ratio in Random Urine Samples. **Am. J. Nephrol.** 1988; 8:198-203.
23. KRUSEMAN, A. C. N.; VAN DEN BERG, B. W.; DEGENAAR, C. P.; WOLFENBUTTEL, B. H. R.. Screening for Micro-Albuminuria with Micro-Bumintest Tablets and Albumin/Creatinine Ratio. **Horm. Metab. Res.** 1992 (Suppl.); 26:71-75.
24. KUO, V. S.; KUOMANTAKIS, G.; GALLERY E. D M.. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.** 1992; 167:723-728.
25. LEMANN, J; DOUMAS, B.. Proteinuria in Health and Disease Assessed by Measuring the Urinary Protein/Creatinine Ratio. **Clin. Chem.** 1987; 33:297-299.
26. LINDOW, S. W.; DAVEY, D. A.. The variability of urinary protein and creatinine excretion in patients with gestational proteinuric hypertension. **Br. J. Obstet. Gynecol.** 1992; 869-872.
27. MARTINS-COSTA, S.; RAMOS, J. G.; CERICATTO, R. SCHLATTER, D.; PETRY, S. M.. Causas de Mortalidade Materna no Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS - Análise de 15 anos. **Rev. Bras. Ginec. Obstet.**, 1997; 19:507-513.
28. MARTINS-COSTA, S.H.; RAMOS, J.G.L.; BARROS, E.. Doença Hipertensiva na Gravidez. In: FREITAS, F.; MARTINS-COSTA, S.H.; RAMOS, J.G.L.; MAGALHÃES, J.A.. **Rotinas em Obstetrícia.** Porto Alegre, 1997, 3<sup>a</sup> ed., Artes Médicas, cap. 30, págs. 272-285.
29. MEYER, N. L.; MERCER, B. M.; FRIEDMAN, S. A.; SIBAI, B. M.. Urinary dipstick protein: A poor predictor of absent or severe proteinuria. **Am. J. Obstet. Gynecol.** 1994; 170:137-141.
30. MISIANI, R.; MARCHESI, D.; TIRABOSCHI, G.; GUALANDRIS, L.; PAGNI, R.; GOGLIO, A.; AMUSO, G.; MURATORE, D.; BERTULETTI, P.; MASSAZZA, M.. Urinary Albumin Excretion in Normal Pregnancy an Pregnancy-Induced Hypertension. **Nephron** 1991; 59:416-422.
31. NAKAMURA T.; ITO, M.; YOSHIMURA T., MABE, K.; OKAMURA, H.. Usefulness of the urinary microalbumin/creatinine ratio in predicting pregnancy-induced hypertension. **Int. J. Gynecol. Obstet.** 1992; 37:99-103.
32. NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM (NHBPEP). Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. **U.S. Department of Health and Human Services**, 1991, 38 págs.

33. QUADRI, K. H. M.; BERNARDINI, J.; GREENBERG, A.; LAIFER, S.; SYED, A.; HOLLEY, J. L.. Assessment of Renal Function During Pregnancy Using a Random Urine Protein to Creatinine Ratio and Cockcroft-Gault Formula. **Am. J. Kidney Dis.** 1994; 24:416-420.
34. RAMOS, J. G. L.; MARTINS-COSTA, S. M. C.; KESSLER, J. B.; COSTA, C. A.; BARROS, E.. Calciuria and preeclampsia. **Braz. J. Med. Biol. Res.** 1998; 31:519-522.
35. ROBINSON, R.. Isolated proteinuria in asymptomatic patients. **Kidney Int.** 1980; 18:395-399.
36. SAUDAN, P.J.; BROWN, M.A.; FARRELL, T.; SHAW, L.. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. **Br. J. Obstet. Gynaecol.** 1997; 104:1159-1164.
37. SCHRIEVER, H.; GAMBINO, S.R.. Protein turbidity produced by trichloroacetic and sulfosalicylic acid at varying temperatures and varying ratios of albumin and globulin. **Am. J. Clin. Pathol.** 1965; 44:667-672.
38. SCHWAB, S. J.; CHRISTENSEN, L.; DOUGHERTY, K.; KLAHR, S.. Quantification of Proteinuria by the Use of Protein-to-Creatinine Ratios in Single Urine Samples. **Arch. Intern. Med.** 1987; 147:943-944.
39. SHAW, A. B.; RISDON, P.; LEWIS-JACKSON, J. D.. Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. **Br. Med. J.** 1983; 287:929-932.
40. SLOT C.. Plasma creatinin determination. A new and specific Jaffé reaction method. **Scand. J. Clin. Invest.** 1965; 17:381-387.
41. SPRINGBERG, P.; GARRET, L. E.; THOMPSON, A. L.; COLLINS, N. F.; LORDON, R. E.; ROBINSON, R. R.. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: Results of a 20-year follow-up study. **Ann. Intern. Med.** 1982; 97:516-519.
42. STETTLER, R. W.; CUNNINGHAM, F. G.. Natural history of chronic proteinuria complicating pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.** 1992; 167:1219-1224.
43. TOBACK, F. G.; HALL, P. W.; LINDHEIMER, M. D.. Effect of Posture on Urinary Protein Patterns in Nonpregnant, pregnant, and Toxemic Women. **Obstet. Gynecol.** 1970; 35:765-768.
44. WRIGHT, A.; STEELE, P.; BENNETT, J. R.; WATTS, G.; POLAK A.. The urinary excretion of albumin in normal pregnancy. **Br. J. Obstet. Gynaecol.** 1987:408-412.

45. YOSHIKAWA, N.; KITAGAWA, K.; OHTA, K.; TANAKA, R.;  
NAKAMURA, H.. Asymptomatic constant isolated proteinuria in children.  
**J. Pediatr.** 1991; 119:375-379.