

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**Calciúria na Doença Hipertensiva da Gestação**

**Rose Gasnier**

**Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos**

**Dissertação de Mestrado**

**2010**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Calciúria na Doença Hipertensiva da Gestação

Rose Gasnier

Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos

Dissertação de Mestrado

2010

G248c **Gasnier, Rose**

Calciúria na doença hipertensiva da gestação / Rose Gasnier ; orient. José Geraldo Lopes Ramos. – 2010.  
109 f. : il.

**Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2010.**

**1. Gravidez 2. Hipertensão 3. Hipertensão induzida pela gravidez 4. Pré-eclampsia 5. Hipocalciúria I. Ramos, José Geraldo Lopes II. Título.**

NLM: WQ 244

Catálogo Biblioteca FAMED/

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que colaboraram para a realização desta Dissertação, em especial:

Ao Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos, pela oportunidade de realizar este trabalho, com apoio e dedicação durante sua elaboração, participando do meu processo de conhecimento;

Aos médicos residentes e contratados do Centro Obstétrico, pela colaboração e apoio na realização das coletas, principalmente à Dra Edimárlei Gonsales Valério e à Dra Janete Vettorazzi, como partes integrantes deste projeto, pelo estímulo, auxílio e amizade durante sua elaboração;

Aos professores do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, pela orientação e formação necessárias para realização desta pesquisa;

A todas as pacientes que participaram deste estudo, pela colaboração, interesse e disponibilidade.

## SUMÁRIO

Agradecimentos.....	4
Lista de símbolos e abreviaturas.....	6
Resumo.....	8
Introdução.....	10
Revisão da literatura.....	13
1. Doença hipertensiva na gestação.....	13
1.1 Definições e classificação.....	13
1.2 Diagnóstico da hipertensão arterial na gestação.....	16
1.3 Diagnóstico de proteinúria significativa na gestação.....	17
1.3.1 Considerações Gerais.....	17
1.3.2 Medida de proteinúria em coleta de 24 horas.....	19
1.3.3 Medida de proteinúria em amostra urinária pela razão proteinúria/ creatininúria.....	21
1.3.4 Medida de proteinúria em amostra urinária com fita reagente.....	25
1.3.5 Outras medidas de proteinúria.....	27
1.4 Calciúria na doença hipertensiva da gestação.....	28
1.4.1 Considerações Gerais.....	28
1.4.1 Medida de calciúria em coleta de 24 horas.....	30
1.4.2 Medida de calciúria em amostra urinária pela razão calciúria/creatininúria.....	34
1.5 Ácido úrico na doença hipertensiva da gestação .....	37
1.6 Doppler na doença hipertensiva da gestação .....	39
Objetivos.....	42
Referências Bibliográficas.....	43
Artigo Original 1.....	59
Artigo Original 2 .....	83
Considerações Gerais.....	103
Anexo 1: Termos de Consentimento Informado .....	104
Anexo 2: Ficha dos dados coletados.....	108
Anexo 3: Fontes de financiamento.....	109

## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ASSHP	Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
CIUR	crescimento intrauterino restrito
Cols	colegas
DHEG	doença hipertensiva específica da gestação
DP	desvio padrão
DPP	descolamento prematuro de placenta
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HAS	hipertensão arterial sistêmica
IC	intervalo de confiança
IP	índice de pulsatilidade
IR	índice de resistência
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
LR	likelihood rate
NHBPEP	National High Blood Pressure Education Program Working Group
n	número
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	odds ratio
PIG	pequeno para idade gestacional
PTH	paratormônio
r	índice de correlação de Pearson

ROC	Receiver-Operator Characteristic Curve
RPC	razão proteinúria / creatininúria
RCC	razão calciúria / creatininúria
RR	risco relativo
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TPP	trabalho de parto prematuro
1,25 OHD	1,25 hidroxivitamina D
VPP	valor preditivo positivo
VPN	valor preditivo negativo

## RESUMO

**Introdução:** A hipocalciúria tem sido relacionada com a pré-eclâmpsia, sendo marcador da presença e da severidade da doença. A relação cálcio/creatinina em amostra aleatória de urina parece estimar corretamente os níveis em 24 horas, sendo um exame de fácil realização. **Métodos:** Realizado estudo caso controle incluindo gestantes com pré-eclâmpsia leve e grave, hipertensas crônicas e controles normotensas, com 14 pacientes em cada grupo. **Resultados:** Em relação aos níveis de calciúria em 24 horas, houve diferença significativa entre os grupos comparando pré-eclâmpsia grave e hipertensas crônicas e pré-eclâmpsia grave e gestações normais ( $p < 0.0001$ ). As medianas da calciúria foram 81.5 mg/24h para pré-eclâmpsia grave, 118 mg/24h para pré-eclâmpsia leve, 226 mg/24h para hipertensas crônicas e 272 mg/24h para controles. O melhor ponto de corte, na curva ROC, foi 167 mg/24h, com sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo de 75%, 85%, 80% e 84%, respectivamente. Os desfechos maternos e fetais foram mais severos a medida que a calciúria diminuía. Analisando as relações cálcio/creatinina realizadas, houve diferença significativa entre pré-eclâmpsia grave e hipertensas crônicas, pré-eclâmpsia grave e controles, e até mesmo entre pré-eclâmpsia leve e grave ( $p < 0.0001$ ). As medianas foram 0.0108 mg/mg para pré-eclâmpsia grave, 0.05 mg/mg para pré-eclâmpsia leve, 0.14 mg/mg para hipertensas crônicas e 0.0995 mg/mg para controles. A correlação de Spearman com a medida em 24h foi de 0.65. O melhor ponto de corte, na curva ROC, foi 0.053 mg/mg, com



sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo de 70%, 85%, 80% e 74%, . Os índices de resistência das artérias uterinas, ao exame Doppler, foram maiores à medida que a relação cálcio/creatinina era menor. **Conclusão:** A hipocalciúria pode diferenciar entre pré-eclâmpsia grave e hipertensão crônica, sendo também marcador da doença. A relação cálcio/creatinina pode estimar a calciúria em 24h, diferenciando a paciente com pré-eclâmpsia grave de outras formas de hipertensão na gestação.

## INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia é uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna (15-20% nos países desenvolvidos), parto pré-termo, restrição de crescimento intra-uterino e morte perinatal (Sibai, 2005). No estado do Rio Grande do Sul, assim como também no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a doença hipertensiva está entre as causas mais frequentes de óbito materno (Martins-Costa, 2006).

A hipertensão na gestação está associada com desfechos adversos tanto para o feto quanto para a gestante (Wagner, 2004). Quando se sobrepõe proteinúria significativa ( $\geq 300$  mg/24h), caracterizando a pré-eclâmpsia, os riscos maternos e fetais são ainda maiores, aí residindo a importância do diagnóstico correto da presença ou não de proteinúria significativa (Sibai, 1983; North, 1999). Gestantes com hipertensão crônica leve, sem proteinúria significativa, possuem desfechos gestacionais semelhantes aos de gestantes não hipertensas (Ferrazani, 1990).

North e cols (1999), em estudo prospectivo de caso controle em gestantes, encontraram incidência de 7,8% de hipertensão transitória e 4,8% de pré-eclâmpsia. Comparando mulheres com pré-eclâmpsia e gestantes com hipertensão gestacional transitória, obtiveram um “odds ratio” (OR) para doença materna grave de 4,8 (IC 95%: 2,4-9,5). Doença materna grave (hipertensão grave e/ou doença multissistêmica) ocorreu em 26,5% das gestantes com hipertensão transitória e em 63,4% das pacientes

com pré-eclâmpsia. Parto pré-termo e pequeno para a idade gestacional foram mais frequentes no grupo com pré-eclâmpsia (OR 14,6; IC 95% 5,8-37,8 e OR 2,6; IC 95% 1,2-5,3) do que no grupo de normotensas. Um terço das pacientes com pré-eclâmpsia apresentou partos pré-termo (15,5% com menos de 33 semanas de gestação e 19,7% entre 33 e 36 semanas). Entre as gestantes que foram classificadas como tendo hipertensão transitória, a doença materna grave foi mais frequente nas mulheres com uma “+” de proteinúria (41,7%) do que quando a proteinúria estava ausente (15,9%), com OR 3,8 (IC 95% 1,5-9,8). Estes achados reforçam a piora do prognóstico na presença de proteinúria em gestantes hipertensas, assim como a necessidade de diagnosticar corretamente a mesma.

A proteinúria de 24 horas persiste como o padrão-ouro (Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy - NHBPEP, 2000); porém, muitas pacientes desprezam parte da urina ou não realizam adequado repouso durante a coleta. Além disso, muitas vezes necessita-se de um diagnóstico rápido, devido à gravidade do quadro clínico ou por a hipertensão ser diagnosticada em paciente que chega em trabalho de parto, não podendo aguardar 24 horas.

A razão proteinúria/creatininúria (RPC) surgiu como um método eficiente, rápido e facilmente realizável no diagnóstico de pré-eclâmpsia (Ramos, 1999; Rodriguez-Thompson, 2001; Yamasmit, 2003; Neithardt, 2002; Blackburn, 2004; Nisell, 2006; Rizk, 2007; Leanos-Miranda, 2007;

Wheller, 2007; Dwyer, 2008; Kyle, 2008) e apresenta excelentes índices de correlação com a proteinúria de 24 horas.

O diagnóstico preditivo de pré-eclâmpsia e o diagnóstico diferencial com outras formas de hipertensão podem ser de difícil realização, principalmente na presença de proteinúria. A identificação de marcadores tem sido objetivo de muitos pesquisadores.

A excreção urinária de cálcio está aumentada em todas as gestantes, provavelmente pelo aumento na taxa de filtração glomerular. A excreção urinária de cálcio na gravidez pode alcançar até 350-620 mg/dia, comparado com 100-250 mg/dia em mulheres não grávidas (Maikranz, 1989). A excreção usualmente aumenta a cada trimestre, com níveis máximos sendo alcançados durante o terceiro trimestre. Na pré-eclâmpsia, sabe-se que a homeostase do cálcio está alterada. Epidemiologicamente, há uma correlação inversa entre a incidência de eclâmpsia e o consumo de cálcio. Muitos estudos relataram hipocalciúria em mulheres com pré-eclâmpsia comparadas com gestantes normotensas.

A hipocalciúria parece ser importante fator para diagnóstico diferencial de doenças hipertensivas durante a gravidez, além de ser indicador do prognóstico gestacional. Da mesma forma que a proteinúria, poderia ser estimada pela coleta de amostra, medindo-se a relação cálcio/creatinina.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1. Doença hipertensiva na gestação

#### 1.1. Definições e classificação

A hipertensão conceitua-se por uma pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg e/ou pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg, podendo ser crônica (percebida antes da vigésima semana da gravidez) ou específica da gestação. Esta última manifesta-se, em geral, após a vigésima semana da gestação (exceto nos casos de mola hidatiforme e hidropsia), e pode estar associada à proteinúria significativa (igual ou maior a 300mg em urina de 24 horas), caracterizando a pré-eclâmpsia (ou eclâmpsia, se acompanhada de convulsões). Nos casos em que a proteinúria não é significativa, recebe a denominação de hipertensão arterial gestacional (Report of National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000; North, 1999). O edema pode não estar presente na pré-eclâmpsia (NHBPEP, 2000; North, 1999).

A classificação proposta pelo Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas em 1972, revista posteriormente em 2000, é de boa aplicabilidade clínica:

- I. Pré-eclâmpsia / eclâmpsia;
- II. Hipertensão arterial crônica (de qualquer etiologia);

III. Hipertensão arterial crônica com pré-eclâmpsia superposta;

IV. Hipertensão arterial gestacional.

A pré-eclâmpsia foi descrita pela primeira vez em 1894 por William Smith (Lindheimer, 1998) com o nome de toxemia gravídica. Em 2000, o USA National High Blood Pressure Education Program Working Group (NHBPEP) e Brown (Brown, 2000) revisaram os sistemas classificatórios, sendo suas recomendações adotadas pela Internacional Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, durante o 12º Congresso Mundial em 2000, e pela Australasian Society Consensus Statement.

A pré-eclâmpsia é definida como a hipertensão com aparecimento após a 20ª semana de gestação com proteinúria significativa, com desaparecimento até 12 semanas após. Alguns critérios corroboram o diagnóstico de pré-eclâmpsia e agravam o quadro clínico (NHBPEP 2000):

- Proteinúria de 24 horas acima de 2 gramas em 24 horas (tendo surgido na gestação e regredindo no pós parto);

- Pressão diastólica  $\geq 110$  mmHg ou pressão sistólica  $\geq 160$  mmHg;

- Disfunção hepática (aumento das enzimas);

- Sinais de hemólise microangiopática;

- Plaquetopenia;

- Sinais de eclâmpsia iminente;

- Eclâmpsia;

- Dor epigástrica persistente;

- Perda progressiva de função renal;

- Insuficiência cardíaca, edema pulmonar;
- Hemorragia retiniana, exsudatos, edema de papila;
- Crescimento intrauterino restrito;
- Oligodrâmnio.

A eclâmpsia é a ocorrência de convulsões, não atribuídas a outras causas, em uma gestante com pré-eclâmpsia (Cunningham, 2001). As convulsões são motoras generalizadas (tipo grande mal) e podem ocorrer na gestação, no parto e nos primeiros dez dias de puerpério. A hipertensão crônica é a hipertensão arterial diagnosticada antes de 20 semanas ou tardiamente na gestação, não desaparecendo no pós-parto (sem limitação de tempo).

Na pré-eclâmpsia superposta à hipertensão arterial crônica ocorre surgimento de proteinúria  $\geq 300$  mg após a 20ª semana ou, nos casos de pacientes que já apresentavam hipertensão e proteinúria significativa antes de 20 semanas,

- Súbito aumento da proteinúria,
- Súbito aumento dos níveis da pressão, quando esta estava previamente bem controlada,
- Alterações laboratoriais (plaquetopenia, aumento de transaminases, hiperuricemia),
- Sinais premonitórios.

Na hipertensão arterial gestacional, a hipertensão é detectada após 20 semanas de gestação, sem a presença de proteinúria significativa. Se ocorrer normalização da pressão arterial até 12 semanas após o parto, recebe o nome de hipertensão gestacional transitória.

A Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ASSHP) sugeriu que o critério diagnóstico de pré-eclâmpsia não incluísse obrigatoriamente proteinúria, desde que presente insuficiência renal e/ou doença hepática e/ou problemas neurológicos e/ou distúrbios hematológicos e/ou restrição de crescimento fetal. Esta classificação reconhece o aspecto multissistêmico da pré-eclâmpsia, oferecendo maior sensibilidade no diagnóstico. Preocupados com a metodologia científica, recomendam como definição, para fins de pesquisa, a presença obrigatória da proteinúria, mesmo isto implicando em redução na sensibilidade diagnóstica. Para o USA National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) é necessária a utilização de critério mais restritivo, no qual a proteinúria é obrigatória. Apesar disso, estabelece critérios de suspeita na ausência da proteinúria: ausente a proteinúria, suspeitar de pré-eclâmpsia quando houver presença de cefaléia, turvação visual, dor abdominal ou exames laboratoriais alterados, como plaquetopenia e elevação de enzimas hepáticas.

## **1.2. Diagnóstico de hipertensão na gestação**

O diagnóstico de hipertensão é feito por medidas seriadas dos níveis pressóricos. O diagnóstico é dado por pressão arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg e/ou pressão sistólica  $\geq 140$  mmHg. A Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ASSHP) e o USA National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) não reconhecem mais, como diagnóstico de hipertensão, o aumento de



30 mmHg na pressão arterial sistólica ou o aumento de 15 mmHg na pressão diastólica, com valores absolutos abaixo de 140/90 mmHg; porém, o NHBPEP salienta que tal aumento deve implicar em seguimento diferenciado. North e cols, em 1999, publicaram estudo prospectivo caso controle que não mostrou aumento dos desfechos adversos em gestantes normotensas com aumento na pressão arterial  $\geq$  30 mmHg na pressão sistólica e/ou  $\geq$  15 mmHg na diastólica. Este aumento ocorreu em 27% das gestantes normotensas (North, 1999).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) recomendam os seguintes cuidados para a correta aferição da pressão arterial na gestação:

- a) A paciente deve estar sentada e em repouso por pelo menos cinco minutos antes da aferição;
- b) O braço deve estar estendido na altura do coração (utilizar sempre o mesmo braço em medidas subsequentes);
- c) Usar preferencialmente esfigmomanômetro com coluna de mercúrio;
- d) O manguito deve ter largura padrão de 12 cm;
- e) A pressão diastólica deve ser medida quando ocorrer o desaparecimento do último som diastólico (fase V de Korotkoff).

Nos casos de pacientes obesas, deve-se fazer a correção da pressão arterial segundo a circunferência do braço. A tabela de correção de Maxwell pode ser usada (Maxwell, 1982).

### **1.3. Diagnóstico de proteinúria significativa na gestação**

### **1.3.1. Considerações gerais**

Indivíduos sadios apresentam uma excreção urinária de proteínas de 30 a 150 mg durante 24 horas. A maior parte desta proteinúria normal é relativa à albumina. Em gestantes, devido ao aumento fisiológico da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal, aceita-se como limite superior de proteínas a taxa de 300 mg em 24 horas (Dunlop e Davison, 1987).

Na pré-eclâmpsia, a taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal estão diminuídos em relação a gestantes hípidas (devido ao vasoespasmo), e a proteinúria deve-se ao dano na membrana glomerular (Hayashi, 2002). O grau de proteinúria é um parâmetro fiel da gravidade do vasoespasmo renal e de depósitos de material fibrinóide nas células endoteliais. A endoteliase capilar glomerular é a lesão característica da pré-eclâmpsia, e a sua identificação ocorre através de biópsia renal (Fisher, 1981). A proteinúria corresponde, principalmente, a proteínas de alto peso molecular, especialmente a albumina (Alvarez, 1976), mas passam, também, hemoglobina, globulinas e transferrina, além de outras proteínas de menor peso molecular.

A febre e o exercício podem aumentar a excreção de proteínas na urina. Durante o final da gestação, a mudança de decúbito causa modificações fisiológicas na função renal (o manejo renal de sódio, água e ácido úrico podem ser alterados) e na pressão arterial, mas não modificam a proteinúria (Toback 1970).

A proteinúria pode refletir doenças sistêmicas ou renais, não relacionadas com a gestação. 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, lúpica ou nefroesclerose devido à hipertensão arterial sistêmica).

### **1.3.2. Medida de proteinúria em coleta de 24 horas**

O critério diagnóstico de proteinúria significativa mais aceito em todo mundo, e considerado o mais fidedigno, é a coleta realizada em 24 horas. A proteinúria é definida como uma excreção urinária de proteínas  $\geq 300$  mg em coleta de 24 horas. Esta normalmente correlaciona-se com dosagem  $\geq 30$ mg/dl em amostra urinária (ou uma “+” na fita reagente) em pacientes sem infecção urinária (NHBPEP, 2000; Chappel, 1999), mas pode apresentar erros significativos na coleta da urina, especialmente em pacientes ambulatoriais. Para estimar se a urina foi adequadamente coletada, pode-se medir a creatininúria em urina de 24 horas. Com uma função renal normal, estima-se uma perda de creatinina na urina de 24 horas de no mínimo 800 mg. (Kasiske BL, Keane WF. Laboratory Assessment of Renal Disease: Clearance, Urinalysis and Renal Biopsy. In: Brenner, BM. The Kidney. Philadelphia, WB Saunders, quinta edição, 1996, pág 1137-1174).

A Sociedade Internacional para Estudo da Hipertensão na Gestação (Internacional Society for the Study of Hypertension in Pregnancy – ISSHP) define como proteinúria significativa a excreção  $\geq 300$  mg em 24 horas ou razão proteinúria/creatininúria em amostra aleatória de urina  $>30$  mg/mmol (equivalente a  $> 0,26$  mg/mg) (Brown, 2001).

O NHBPEP adota, como critério de gravidade da doença, proteinúria de 24 horas acima de 2 g (NHBPEWG, 2000), já o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (The American College of Obstetrics and Gynecology - ACOG) classifica a pré-eclâmpsia como grave quando a proteinúria é superior a 5 g em 24 horas (2002).

O ponto de corte normalmente utilizado de 300 mg/24h para definir proteinúria significativa em gestantes foi estabelecido por consenso, a partir de populações de gestantes saudáveis, definindo-se como “população anormal” aquela com proteinúria acima do percentil 95 (Maybury H, 2004; Higby, 1994; Kuo VS, 1992). Em nenhum estudo este ponto de corte origina-se da predição de desfechos clínicos. Os estudos correlacionando os níveis de proteinúria aos desfechos maternos e fetais possuem achados discordantes (Page, 1976; Schiff, 1996; Seshadri e Venkataraman, 1997; Sibai, 1998; Hall, 2002; Buchbinder, 2002).

O nível de proteinúria não deve ser utilizado para guiar o manejo clínico da gestação, sendo utilizadas outras variáveis para indicar a severidade da doença. Além disso, existem modificações patológicas, ou mesmo fisiológicas, que não estão relacionadas ao envolvimento renal, podendo causar proteinúria funcional (Lindheimer, 2010).

### **1.3.3 Medida de proteinúria em amostra urinária pela razão proteinúria/creatininúria**

A razão proteinúria/creatininúria (RPC) tem se mostrado um método eficiente, rápido e de fácil realização para diagnóstico de proteinúria significativa, com excelentes índices de correlação com a coleta de 24 horas (Ramos, 1999; Rodriguez-Thompson, 2001; Neithardt, 2002; Yamasmit, 2003; Yamasmit, 2004; Blackburn, 2004; Nisell, 2006; Rizk, 2007; Leanos-Miranda, 2007; Wheller, 2007; Dwyer, 2008; Kyle, 2008).

Neithardt e cols (2002) obtiveram um índice de correlação de Pearson de 0,93 ( $p < 0,01$ ) da RPC e proteinúria de 24 horas. Baseados no método de regressão linear múltipla, concluíram por não haver efeito de confusão da idade materna, idade gestacional e paridade. Yamasmit e cols (2003) encontraram forte correlação entre RPC e proteinúria de 24 horas ( $r 0,929$   $p < 0,001$ ) em gestantes com pré-eclâmpsia hospitalizadas.

Rodriguez-Thompson e cols (2001) avaliaram a RPC em 138 gestantes hipertensas, sendo que 50% destas apresentaram proteinúria significativa (proteinúria de 24 horas  $\geq 300$  mg). Encontraram um coeficiente de correlação de Pearson de 0,80 ( $p < 0,001$ ) e área abaixo da curva ROC de 0,91 (intervalo de confiança de 95%: 0,87 – 0,96). Estes autores tentaram maximizar a sensibilidade considerando os potenciais riscos de perdas de diagnósticos de pacientes com pré-eclâmpsia. Uma RPC  $< 0,14$  excluiu proteinúria significativa, mas a especificidade foi de apenas 51%. Para melhorar a especificidade, mantendo uma sensibilidade  $\geq 90\%$ ,

escolheram como critério de positividade o valor de  $RPC \geq 0,19$ , obtendo uma especificidade de 70%. O valor preditivo negativo foi de 87% na população estudada (prevalência de 50% de proteinúria significativa). A maioria dos casos de falsos positivos e falsos negativos foi dentro do valor de 50mg de diferença do ponto de corte de 300 mg em 24 horas. Todos os casos de falsos negativos tinham proteinúria limítrofe ou leve, nenhum com valores superiores à 380 mg/24h. Não ficou claro se os casos de falsos negativos tiveram algum impacto significativo no curso clínico destas pacientes, devido à baixa gravidade de suas doenças. Quanto aos falsos positivos, os autores colocam que podem não representar verdadeiros falsos positivos, devido ao fato de que a proteinúria de 24 horas está mais sujeita a valores subestimados por coleta incompleta.

Em nosso meio, Ramos e cols (1999) encontraram um coeficiente de correlação significativo da RPC em amostra isolada de urina e proteinúria de 24 horas de 0,94. A especificidade e o valor preditivo positivo foi de 100% para uma  $RPC \geq 0,8$ , e uma  $RPC \geq 0,3$  corresponde a uma proteinúria significativa em 92% das vezes. Os melhores valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para o diagnóstico de proteinúria  $\geq 300$  mg/24h foram obtidos com o valor de RPC de 0,5 (0,96; 0,96; 0,96 e 0,96, respectivamente).

Saudan e cols (1997) obtiveram um índice de correlação de Pearson de 0,93 ( $p < 0,001$ ) entre RPC e proteinúria  $> 300$ mg. Haas e cols (2003) realizaram estudo de coorte em gestantes normais comparando RPC com proteinúria de 24 horas no primeiro, segundo, terceiro trimestre e período pós-parto. Encontraram correlação apenas no primeiro trimestre e período pós-parto. Cabe ressaltar que em 57% das

pacientes houve perda de uma a três das quatro medidas analisadas, o que leva a questionamento sobre a validade estatística dos achados. Além disso, as coletas foram realizadas ambulatorialmente e em gestantes sem hipertensão.

Hayashi e cols (2002) dosaram, entre outros parâmetros, a RPC e a relação albuminúria/creatininúria (RAC) em amostra urinária de mulheres não grávidas (grupo 1), gestantes normotensas (grupo 2) e gestantes com pré-eclâmpsia (grupo 3). Verificaram aumento destes dois parâmetros no grupo 2 com relação ao grupo 1, e aumento ainda maior do grupo 3 com relação ao grupo 2 (mais marcadamente na RAC do que na RPC).

Blackburn e cols (2004) realizaram estudo de coorte em 208 gestantes com hipertensão, concluindo que um valor de  $RPC \leq 0,1$  tem valor preditivo negativo de 100% para excluir proteinúria de 24 horas e uma  $RPC \geq 0,4$  tem valor preditivo positivo de 100% para diagnosticar proteinúria significativa.

Nisell e cols (2006), dosando relação albuminúria/creatinúria em amostra urinária em 54 gestantes, totalizando 75 amostras, demonstraram sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo de 95, 100, 100 e 86%, respectivamente, com ponto de corte de 27 mg/mmol para o diagnóstico de pré-eclâmpsia ( $r 0.95$   $p < 0.01$ ).

Leaños-Miranda e cols (2007), comparando RPC e proteinúria em 24h, dosaram seus níveis em 927 pacientes hospitalizadas, fazendo diagnóstico de pré-eclâmpsia em 30.4% delas. O ponto de corte  $RPC > 0.3$  apresentou sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo de 98.2, 98.8, 97.2 e 99.2%, respectivamente ( $r 0.98$   $p < 0.001$ ).

Wheeler e cols (2007), dosando RPC e coleta em 24h em 126 pacientes com suspeita de pré-eclâmpsia, demonstrou  $r = 0.88$ . RPC  $< 0.21$  apresentou VPN 83.3% e RPC  $< 3$  apresentou VPN 100%, concluindo ser um bom método, mas sem substituir a coleta em 24h.

Dwyer e cols (2008) compararam o diagnóstico de pré-eclâmpsia realizado pela uroanálise e pela RPC, com 116 amostras coletadas. O grupo demonstrou sensibilidade de 66% e especificidade de 95% com RPC  $> 0.28$ , comparadas com sensibilidade de 41% e especificidade de 100% de 1+ na uroanálise. Além disso, a RPC foi capaz de identificar presença ou ausência de proteinúria em 64% dos casos, contra 19% no outro grupo. Kyle e cols (2008) compararam RAC e dipstick RPC com proteinúria de 24h, sendo demonstrado LR+ 27.4 e 31.6 e LR- 0 e 0.1.

Boler e cols, já em 1987, encontravam uma excelente correlação entre a RPC em amostra urinária e proteinúria de 24 horas ( $r = 0.99$ ,  $p < 0,001$ ) em gestantes no terceiro trimestre (com ou sem hipertensão). Segundo este autor, a correlação entre proteinúria de 24 horas e RPC diminui quando a perda de proteínas em 24 horas está acima de 1 g. Já Jaschevatzky e cols (1990) relatam este fato quando a proteinúria em 24 horas está acima de 2 g.

Em uma revisão sistemática de 11 artigos (1987-2003), Côté e cols (2004) concluíram por uma acurácia razoável da RPC como método de detecção de proteinúria significativa, levantando a necessidade de validação local para seu uso devido a grande variação dos pontos de corte e análises laboratoriais usadas nos diversos locais.

Alguns estudos questionam o momento da coleta da amostra de urina ao longo do dia (Ginsberg, 1983; Misiani, 1991; Shaw, 1983). Valério e colegas (2007)



avaliaram a RPC em amostra urinária de 75 gestantes hipertensas (38 com diagnóstico de pré-eclâmpsia) para avaliar a variação em diferentes momentos do dia. A RPC apresentou forte correlação com a proteinúria de 24 horas nos diferentes momentos do dia (  $p < 0.001$ ), assim como com a primeira coleta realizada na chegada da paciente (  $p 0.003$ ). Wikström e colegas (2006), por outro lado, avaliaram 31 pacientes com pré-eclâmpsia e encontraram uma fraca correlação entre a RPC em amostras ao longo do dia e a coleta de 24 horas, diferença talvez explicada por não haver controle urinário pelos níveis de creatininúria.

Roy e cols (2004) avaliaram o uso de fita reagente para análise da razão proteinúria/creatininúria comparando com a dosagem convencional com fita reagente da proteinúria (usando como padrão ouro a dosagem laboratorial convencional da RPC), e obteve um caso (em 102 gestantes) de diagnóstico incorreto com o uso da fita reagente para RPC comparando com 20 com a fita convencional.

Côté e colegas (2006), em trabalho apresentado no “15th World Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy”, apresentaram estudo realizado com 199 pacientes, com acurácia menor do que 50% da proteinúria em coleta de 24 horas, quando utilizada creatininúria para predizer coleta completa. O grupo sugere que métodos alternativos para quantificar a proteinúria, como RPC, devem ser mais considerados.

#### **1.3.4 Medida de proteinúria em amostra urinária com fita reagente**

Uma maneira simples e rápida de realizar o diagnóstico de proteinúria é através dos testes com fitas reagentes de imersão (Sasaki, 1999; Agarwal, 2002),

realizados em amostra isolada de urina. O resultado da proteinúria 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 500 mg/dl (Meyer, 1994). Detecta a concentração total de proteína na urina e não necessariamente uma excreção aumentada. Estas fitas podem ser positivas em pacientes com baixo volume urinário, mesmo com uma excreção normal de proteína, ocorrendo o inverso em pacientes com excreção aumentada de proteína e alto volume urinário (Shaw, 1983). A fita detecta concentração de proteína de 30 mg/dl ou mais: abaixo deste valor pode ser negativa ou levemente positiva. Em uma paciente excretando 300 mg/24horas de proteinúria em um total de 1500 ml de urina, apresentará uma concentração de 20 mg/dl, podendo não ser detectada com a fita reagente. O teste também é insensível a proteínas de cadeias leves.

Outra fonte de erro neste método é a leitura visual do resultado, não automatizada (Shaw, 1983; Saudan, 1997; Bell, 1999). Saudan e cols relatam uma melhora no percentual de verdadeiros positivos na uroanálise de 48% com leitura visual para 74% com leitura automatizada.

Meyer e cols (1994) compararam o valor da fita reagente de imersão com a proteinúria de 24 horas em 300 gestantes hipertensas (66% destas apresentaram proteinúria de 24 horas  $\geq$  300 mg) e sugeriram que a medida pela fita de imersão não deva ser considerada. Encontraram um valor preditivo positivo da fita reagente de 92% quando usado o valor de 1+ para prever proteinúria significativa, mas um valor preditivo negativo de apenas 34% para descartar proteinúria significativa quando a fita era negativa ou detectava traços de proteínas. O valor preditivo positivo para diagnosticar pré-eclâmpsia grave com valores de 3+ e 4+ foi de 36%. Bell e cols

(1997), estudando 500 gestantes hipertensas, encontraram 66% de falsos negativos com resultado de traços de proteínas ou negativo na fita reagente. Kieler e cols (2003) corroboram estes achados.

Phelan e cols (2004), usando uma “+” como diagnóstico de proteinúria significativa, obtiveram como resultados 71% de falsos positivos e 9% de falsos negativos (14% em traços e 7% quando negativo), com uma acurácia de 70% (p 0,001). A acurácia passou para 82% quando usaram 2 “+” como ponto de corte, com 26% de falsos positivos e 16% de falsos negativos (p 0,001). Os autores argumentam que melhoraram a acurácia, mas deixaram de diagnosticar um maior número de casos. Aceitando negativo e traços como verdadeiro negativo, falhou em identificar um em cada 11 casos de pré-eclâmpsia. A fita reagente levou a diagnóstico incorreto de pré-eclâmpsia em 50% dos casos. O método teve maior acurácia quando a pressão arterial diastólica foi maior que 90 mmHg (p 0,032) e na ausência de cetonúria (p 0,001).

Estudos levantam outros fatores que levam ao erro do resultado da fita reagente, tais como osmolaridade, pH urinário, radiocontraste e glicosúria (Halligan, 1999; Agarwal, 2002).

### **1.3.5. Outras medidas**

Considera-se também proteinúria significativa a constatação de 1,0 g ou mais de proteínas por litro em urina coletada em período de seis horas (Cunningham, 2001).

Kieler e cols (2003) realizaram estudo prospectivo em gestantes com pré-eclâmpsia dosando a albuminúria em 3 amostras isoladas de urina e períodos de 12 horas de coleta (noturno e diurno), comparando com a proteinúria de 24 horas. Concluíram que a dosagem no período de 12 horas pode substituir o padrão ouro de 24 horas, o mesmo não acontecendo com as dosagens isoladas de albumina em amostras.

Adelberg e cols (2001) correlacionaram medidas de proteinúria em coletas de 8 e 12 horas com a coleta de 24 horas. Encontraram correlação da coleta de 8 horas com proteinúria de 24 horas  $\geq 300$  mg até 5 g ( $r 0,82$   $p < 0,001$ ) e com proteinúria  $\geq 5$  g ( $r 0,89$   $p 0,003$ ). Não houve correlação dos valores da coleta de 8 horas com a de 24 horas em pacientes sem proteinúria significativa. A coleta de 12 horas correlacionou-se com a de 24 horas em pacientes com ausência de proteinúria significativa, em pacientes com proteinúria de 24 horas entre 300 mg e 5 g ( $r 0,84$   $p < 0,001$ ) e com proteinúria de 24 horas  $> 5$  g ( $r 0,95$   $p 0,003$ ).

## **1.4 Calciúria na Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG)**

### **1.4.1 Considerações Gerais**

A etiologia da hipocalciúria na pré-eclâmpsia é desconhecida, mas existem diferentes teorias. Poderia ser apenas o reflexo do comprometimento renal da hipertensão induzida pela gestação, causando diminuição da filtração glomerular e aumento da reabsorção tubular (Hutchesson, 1990). Covi e colegas demonstraram

correlação entre hipocalciúria e redução na excreção urinária de prostaglandinas renais (Covi, 1990).

A hipocalciúria poderia resultar da diminuição da ingestão ou da diminuição da absorção intestinal, como resultado secundário da queda da 1,25 dihidroxivitamina D, ou aumento da utilização do cálcio pelo feto e placenta ou disfunção tubular renal intrínseca (Tolaymat, 1994). Considerando não haver diferença significativa no clearance de creatinina, mas significativa diminuição na fração de excreção de cálcio, a hipocalciúria pode estar relacionada à alteração da reabsorção tubular (Bilgin, 2000) ou à dissociação entre cálcio e sódio na alça de Henle (Izumi, 1997; Cunningham, 1997). Dados recentes sugerem aumento do nível de cálcio intracelular, maior do que nas gestantes normais, podendo estar relacionado com a inibição do influxo de cálcio.

Durante a gestação normal, o PTH diminui e 1.25 (OH)D aumenta, com pico no terceiro trimestre. Seely e cols (1992) analisaram os níveis séricos e urinários de cálcio e os hormônios calcitropicos em gestantes com pré-eclâmpsia no terceiro trimestre e controles, demonstrando níveis mais baixos de cálcio iônico e maiores de PTH. Os dois grupos apresentaram níveis equivalentes de metabólitos da vitamina D, mas o grupo de pré-eclâmpsia apresentou níveis mais baixos de 1.25 (OH)<sub>2</sub> D, o que poderia contribuir para absorção deficiente de cálcio, com aumento da demanda. As anormalidades na homeostase do cálcio podem contribuir para o aumento da sensibilidade vascular documentada na pré-eclâmpsia. A hipocalciúria parece ser resultado de níveis insuficientes de 1,25 (OH) D<sub>3</sub>, com insuficiente hidroxilação placentária e relativo hiperparatireoidismo secundário. A ativação da

glândula paratireóide parece ser secundária à diminuição do cálcio sérico ionizado, que poderia resultar de um defeito celular nas trocas catiônicas (Overloop, 1992).

#### **1.4.2 Medida de Calciúria em coleta de 24 horas**

Halhali e cols (2007) realizaram estudo transversal comparando 26 gestantes com pré-eclâmpsia e 26 controles, demonstrando excreção de cálcio em 24 horas menor no grupo de pré-eclâmpsia ( $82 \pm 7$  e  $171 \pm 7$  mg), sem diferença significativa na excreção de creatinina. Os níveis de  $1,25$  (OH)  $D_2$  foram menores no grupo de pré-eclâmpsia, sem diferença significativa nos níveis de PTH.

Suarez e cols (1996) encontraram excreção urinária de cálcio baixa (3.4 mg/kg/24h) como fator de risco para pré-eclâmpsia em primigestas assintomáticas quando o teste era feito entre 17-20 semanas de gestação (fase pré-clínica). Entre as pacientes com pré-eclâmpsia, 80% tiveram hipocalciúria e 92% das pacientes com níveis de cálcio urinário dentro da normalidade permaneceram normotensas durante toda a gravidez e o período pós-parto (alto valor preditivo negativo). O valor preditivo positivo foi de cerca de 40%.

Sanchez-Ramos e cols (1991), estudando mulheres negras nulíparas com história de pré-eclâmpsia, relataram resultados similares, sugerindo uma calciúria fixa, apesar de possíveis diferenças na dieta. Os pesquisadores sugerem que pacientes com pré-eclâmpsia apresentam excreção urinária de cálcio menor (129.7 mg/24h) do que a observada em gestantes normotensas (293.9 mg/24h) ou para pacientes com hipertensão induzida pela gestação (232.2 mg/24h). Demonstraram

risco relativo de 9.4 como preditor de pré-eclâmpsia quando a paciente apresentava calciúria menor do que 195 mg/24h.

No mesmo ano, medindo excreção urinária diária em 103 gestantes com menos de 24 semanas na inclusão, coletaram urina de 24h seriada nos três trimestres, concluindo que as pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia excretaram menos cálcio do que as que se mantiveram normotensas (Sanchez-Ramos, 1991).

Frenkel e cols (1991) compararam 14 pacientes com pré-eclâmpsia, 12 pacientes com HAS crônica e 11 controles normotensas no terceiro trimestre, encontrando os seguintes valores de calciúria 24 horas:  $62.1 \pm 32.8$  mg,  $162.6 \pm 97.8$  mg,  $225.6 \pm 146.9$  mg  $p < 0.05$ . Os níveis séricos de PTH também foram menores no grupo de pré-eclâmpsia. Os autores sugerem que o mecanismo de hipocalciúria seria independente do PTH, estando relacionado a uma disfunção tubular intrínseca.

Graves e cols (2004), comparando gestantes com pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional transitória e normotensas no terceiro trimestre, apresentaram excreção urinária de cálcio similar entre hipertensão gestacional e controles, mas significativamente mais alta do que a das pacientes com pré-eclâmpsia. Da mesma forma, os níveis de cálcio sérico iônico foram semelhantes entre hipertensão gestacional e controles, mas mais altos do que na pré-eclâmpsia, e os níveis de PTH eram maiores na pré-eclâmpsia.

Ingec e cols (2006), em estudo caso controle, comparando pré-eclâmpsia leve, severa, eclâmpsia e controle, demonstraram excreção de cálcio em pré-eclâmpsia e eclâmpsia significativamente menor do que em controle, sendo menor

no grupo de eclâmpsia do que de pré-eclâmpsia leve, mas sem alterações quando relacionado com o grupo de pré-eclâmpsia grave. Não houve diferença significativa nas dosagens de creatinina e cálcio séricos. Neste estudo, a diminuição do cálcio urinário não mostrou ser marcador para gravidade de pré-eclâmpsia.

Ramos e cols (2000) demonstraram que as gestantes com pré-eclâmpsia apresentam calciúria significativamente menor (132.8 mg/24h) do que as controles normotensas (199.3 mg/24h). Quando comparadas com as hipertensas crônicas (174.3 mg/24h), as pacientes com pré-eclâmpsia também demonstraram menor excreção urinária de cálcio, mas sem significância estatística. Para fins de diagnóstico, pode-se considerar ponto de corte de 100 mg/24h para diagnóstico diferencial.

Em outro estudo prospectivo semelhante, comparando pacientes com HAS crônica, pré-eclâmpsia e normotensas, o ácido úrico plasmático foi maior ( $6.1 \pm 0.38$  mg/dl) no grupo da pré-eclâmpsia do que no grupo de hipertensas ( $5 \pm 0.33$  mg/dl) e no grupo controle ( $3.1 \pm 0.15$  mg/dl). A média de calciúria do grupo de pré-eclâmpsia ( $82 \pm 15.1$  mg/24h) foi significativamente menor ( $147 \pm 24.9$  mg/24h) do que no grupo de hipertensas (Ramos, 1998).

Anai e cols (1992) demonstraram excreção urinária de cálcio significativamente menor no grupo de pacientes com pré-eclâmpsia (44.3 mg/24h) do que no grupo de pacientes com crescimento intrauterino restrito (CIUR). Em estudo prospectivo de pacientes de alto risco, comparando gestantes que desenvolveram pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino e ambas as alterações, foi demonstrada sensibilidade de 73% e especificidade de 56%, na



Curva ROC, para diagnóstico de pré-eclâmpsia/CIUR, utilizando-se a calciúria de 24h, entre 29-32 semanas de idade gestacional (Devine, 1997).

Rodriguez e cols (1993) demonstraram calciúria de 24 horas menor no grupo de pré-eclâmpsia ( $121 \pm 78$  mg/24h) do que no grupo de pacientes normotensas ( $256 \pm 71$  mg/24h) e hipertensão transitória ( $229 \pm 93$  mg/24h), com diferença significativa na fração de excreção de cálcio ( $2.5 \pm 0.8\%$  hipertensão transitória e  $1.1 \pm 0.8\%$  pré-eclâmpsia).

Al-Malt e cols (1993) avaliaram 49 pacientes no terceiro trimestre quanto à calciúria em 24 horas: 22 pré-eclâmpsias, 14 normotensas e 13 hipertensas crônicas. Como resultados, encontraram  $87 \pm 57$  mg,  $369 \pm 204$  mg e  $319 \pm 178$  mg ( $p < 0.0001$ ). Valores de calciúria menores do que 175mg em 24 horas apresentaram sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo de 95, 85, 84 e 96%, respectivamente.

Segovia e cols (2004) realizaram coorte de 63 pacientes, com coletas de calciúria de 24 horas entre 32 e 36 semanas: 24 pacientes tinham hipocalciúria e 39 tinham normocalciúria. Do grupo com hipocalciúria, 20.83% desenvolveram pré-eclâmpsia, comparadas com 5.12% do outro grupo (RR 4.06 IC 95% 3.29 – 7.2). Considerando a hipocalciúria como teste prognóstico, apresenta sensibilidade de 71% e especificidade de 66%.

Sirohiwal e cols (2009) realizaram estudo coorte de 200 gestantes normotensas com idade gestacional de 20-28 semanas, com 21 delas desenvolvendo pré-eclâmpsia. A excreção de cálcio em 24 horas foi menor nas pacientes com pré-eclâmpsia ( $167.23 \pm 80.63$  mg e  $277.43 \pm 60.38$  mg), sendo fator de risco para DHEG (Sirohiwal 2009).

### **1.4.3 Medida de Calciúria em Amostra Urinária pela Razão Calciúria/Creatininúria**

Smidt – Adjidé e cols (2006) realizaram estudo caso controle, com o principal desfecho sendo medida de calciúria de 24 horas, para investigar a relação entre hipocalciúria e pré-eclâmpsia. As mulheres com pré-eclâmpsia apresentaram níveis de calciúria mais baixos ( $1.5 \pm 1$  mmol/24h versus  $6 \pm 4.2$  mmol/24h). Se os casos de pré-eclâmpsia grave são excluídos, a diferença permanece presente. Após pareamento, na hospitalização, com idade gestacional, índice de massa corporal e nuliparidade, foi encontrado OR 21.74 (IC 95% 6.9-66.7). O valor da calciúria menor do que 2.1 mmol/24h possui valor preditivo negativo de 97% e valor preditivo positivo de 42%. A relação também foi estatisticamente significativa para níveis de ácido úrico (OR 1.05 IC 95% 1.04-1.06) e creatinina (OR 1.07 IC 95% 1.05-1.09). A determinação da relação cálcio/creatinina não demonstrou vantagem adicional comparada com a calciúria de 24 horas ( $0.2 \pm 0.2$  x  $0.6 \pm 0.4$  mmol/mmol).

O valor desta relação em pacientes com pré-eclâmpsia foi diferente para alguns autores (Phuapradit, 1993; Raniolo, 1993; Baker, 1994; Izumi, 1997; Ozcan, 1995). Ozcan e cols (1995) realizaram coorte em 56 pacientes, coletando amostras urinárias para relação cálcio/creatinina: 44 permaneceram normotensas e 8 desenvolveram pré-eclâmpsia. Os níveis demonstrados foram menores nas pacientes com pré-eclâmpsia:  $0.0465 \pm 0.0260$  x  $0.1466 \pm 0.1353$  mg/mg p < 0.0001). O ponto de corte de 0.066 mg/mg para a relação cálcio/creatinina, com o uso da curva ROC representa sensibilidade de 75%, especificidade de 86%,

valores preditivos positivo e negativo de 55% e 95%, respectivamente, servindo como marcador em grupos de risco. A relação cálcio/creatinina parece ser significativamente mais baixa no segundo trimestre.

Izumi e cols (1997) investigaram a relação entre a excreção de cálcio e o surgimento de pré-eclâmpsia em 1147 gestantes, medindo a relação cálcio/creatinina em amostra urinária com 12 semanas ou menos de gestação. O RR de desenvolvimento de pré-eclâmpsia foi 1.98 (IC 95% 1.22 – 3.22) para relação cálcio/creatinina igual ou menor do que 0.082 mg/mg, o que correspondeu ao percentil 30.

Saudan e cols (1998) analisaram se a calciúria poderia ser um marcador de progressão para pré-eclâmpsia em pacientes que desenvolvem hipertensão gestacional: pacientes com hipertensão gestacional que apresentaram pré-eclâmpsia (n 31) tiveram relação cálcio / creatinina menor no início do seguimento (relação 0.07 mg/mg) comparadas com pacientes que permaneceram como hipertensão gestacional ( n 50 relação 0.17 mg/mg p 0.02). As concentrações de PTH foram semelhantes nos dois grupos. O melhor valor para predição de pré-eclâmpsia foi uma relação de 0.10 mg/mg, com sensibilidade de 68% e especificidade de 70%, valores que não são suficientes para recomendar como método de rastreio para DHEG..

Raniolo e Phillipou (1991) determinaram que a relação cálcio/creatinina não foi significativa entre os grupos de gestantes normotensas ( $0.52 \pm 0.32$  mg/mg), gestantes com pré-eclâmpsia ( $0.49 \pm 0.32$  mg/mg) e pacientes com hipertensão induzida pela gestação ( $0.57 \pm 0.40$  mg/mg). Backer e Hackett (1994) não encontraram valor preditivo significativo nas medidas de cálcio/creatinina.

Avaliando a relação cálcio/creatinina como fator de prognóstico, Rodriguez e cols (1988) estudaram 88 gestantes entre 24-34 semanas, coletando amostras de urina para relação cálcio/creatinina e microalbuminúria. Destas pacientes, 83% das que apresentaram alto nível de microalbuminúria (maior ou igual a 11 microgramas/ml) e relação cálcio/creatinina menor ou igual a 0.04 desenvolveram pré-eclâmpsia, enquanto que 94% das pacientes que não demonstraram microalbuminúria alta e baixa relação cálcio/creatinina permaneceram normotensas até o parto.

Da mesma forma, Kazerroni e cols (2003) dosaram a relação cálcio/creatinina em amostra urinária em 102 pacientes normotensas entre 20-24 semanas, seguidas até o nascimento: 94 pacientes permaneceram normotensas e 8 desenvolveram pré-eclâmpsia. A relação cálcio/creatinina foi menor no grupo que desenvolveu pré-eclâmpsia ( $0.306 \pm 0.07$  x  $0.52 \pm 0.3$  mg/mg p 0.03). Utilizando-se a curva ROC, com ponto de corte de 0.229, identifica-se sensibilidade de 75% e especificidade de 77%, com valores preditivos positivo e negativo de 20.7% e 97%, respectivamente.

Estudando a importância da relação cálcio/creatinina para diagnosticar pré-eclâmpsia, Rizk e cols (2007) avaliaram o valor das relações proteínas/creatinina e cálcio/creatinina para correlacionar com proteinúria de 24 horas. As amostras foram coletadas antes da coleta de 24 horas em 83 gestantes hipertensas. Como resultado, a área sobre a curva ROC para prever proteinúria foi 0.82 para RPC e 0.55 para RCC. O ponto de corte de 0.19 para RPC foi o melhor preditor de proteinúria significativa com sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo de 80.4, 68.8, 80.4 e 68.8%, respectivamente.

Mandira e cols (2008) realizaram estudo prospectivo com 60 gestantes, com seguimento mensal, com medidas urinárias: 33 permaneceram normotensas e 27 desenvolveram pré-eclâmpsia nas últimas semanas. Calciúria de 24 horas e relação cálcio/creatinina em amostra diminuíram progressivamente nas pacientes com pré-eclâmpsia de 32 até 40 semanas, sendo estatisticamente significativo, assim como os índices de excreção de cálcio. Os níveis pareciam ser similares com 28 semanas nos dois grupos.

McGrowder e cols (2008) realizaram estudo prospectivo com 83 gestantes (29 pré-eclâmpsias, 27 hipertensas crônicas e 27 controles) no terceiro trimestre da gestação. Os níveis séricos de cálcio e ácido úrico não diferiram entre os grupos. As pacientes com pré-eclâmpsia apresentaram as menores taxas de excreção de cálcio ( $1.7 \pm 0.26$  mmol/d), comparadas com HAS crônicas ( $4.23 \pm 0.59$  mmol/d) e controles ( $4.43 \pm 0.6$  mmol/d)  $p < 0.05$ . A fração de excreção do cálcio foi menor no grupo de pré-eclâmpsia ( $1.45 \pm 0.05\%$   $p < 0.05$ ), comparados com o grupo de hipertensas ( $2.14 \pm 0.08\%$ ) e de controles ( $4.02 \pm 0.09\%$ ). O grupo de pré-eclâmpsia também apresentou menor relação cálcio/creatinina ( $0.17 \pm 0.03$  mmol/mmol) comparado com normotensas ( $0.45 \pm 0.08$  mmol/mmol  $p < 0.05$ ).

### **1.5 Ácido Úrico e Doença Hipertensiva da Gestação**

Entre outras manifestações do envolvimento renal na pré-eclâmpsia, está a redução da excreção urinária de ácido úrico, juntamente com o cálcio (Fadel, 1976). A hipouricosúria resulta em ácido úrico sérico elevado. As concentrações séricas de ácido úrico caem durante a gestação normal como consequência do

aumento da taxa de filtração glomerular e redução da reabsorção tubular proximal. Na pré-eclâmpsia, ocorre aumento da reabsorção tubular de ácido úrico, ligado ao sódio (Jeybalan, 2007). A hiperuricemia é achado comum em pacientes com pré-eclâmpsia, sendo evidente precocemente na gravidez. Apesar do fato de que o ácido úrico elevado antecede as manifestações clínicas da pré-eclâmpsia, a hiperuricemia é considerada secundária a alterações renais. O aumento do ácido úrico está relacionado à hipertensão, doença renal e eventos cardiovasculares adversos na população não gestante e com desfechos fetais adversos em gestantes hipertensas.

Bainbridge propõe que o ácido úrico não seria apenas um marcador da severidade da doença, mas contribuiria diretamente na sua patogênese. A habilidade do ácido úrico de promover inflamação, estresse oxidativo e disfunção endotelial pode alterar o desenvolvimento placentário e a manutenção da vascularização materna (Brainbridge, 2007). Apesar de estar relacionado com a severidade da doença, não tem apresentado utilidade como preditor do desenvolvimento de DHEG (Lam, 2005).

Vários estudos relataram correlação positiva entre ácido úrico elevado e desfechos maternos e fetais adversos, mas não possuíam amostra suficiente para demonstrar acurácia e diferiam nos critérios diagnósticos e pontos de corte dos níveis séricos. Revisão sistemática realizada para avaliar a acurácia do ácido úrico para prever complicações na pré-eclâmpsia concluiu que o mesmo seria um pobre preditor de complicações maternas e fetais em pacientes com a doença. Foram revisados 18 artigos, incluindo 3913 gestantes, identificando LR (likelihood rate) positiva e negativa para hipertensão severa de 1.7 (IC 95% 1.3-2.2) e 0.49 (IC

95% 0.38-0.64), para eclâmpsia de 2.1 (IC 95% 1.4-3.5) e 0.38 (IC 95% 0.18-0.81), para cesárea de 2.4 (IC 95% 1.3-4.7) e 0.39 (IC 95% 0.2-0.76), para natimortos e morte neonatal de 1.5 (IC 95% 0.91-2.6) e 0.51 (IC 95% 0.2-1.3), para pequeno para idade gestacional (PIG) de 1.3 (IC 95% 1.1-1.7) e 0.6 (IC 95% 0.43-0.83) (Thangaratinam, 2006).

Roberts e cols (2005) estudaram 437 nulíparas com hipertensão gestacional e 628 sem hipertensão ou proteinúria. Comparando as pacientes com pré-eclâmpsia com e sem hiperuricemia, os níveis pressóricos eram mais elevados ( $p < 0.003$ ) e a doença mais severa em 19.9 e 2.8% com ácido úrico elevado e em 16.7% e 0% no outro grupo. Os nascimentos das gestações com hiperuricemia ocorreram 3,6 semanas mais cedo, com 7 vezes mais prematuros. Comparados para fatores confundidores, o risco de PIG foi maior no grupo com pré-eclâmpsia e hiperuricemia, mas sem diferença entre pré-eclâmpsia com níveis de ácido úrico normais e gestantes normotensas. Esta relação é dependente da concentração de ácido úrico: quanto maiores seus níveis, maiores as chances de PIG e TPP.

## **1.6 Doppler e Doença Hipertensiva da Gestação**

A ausência ou diminuição da invasão trofoblástica nas artérias do leito placentário é a lesão mais precoce da pré-eclâmpsia, sendo responsável pela diminuição da perfusão placentária, que precede em várias semanas o aumento dos níveis pressóricos. Vários trabalhos com uso de Doppler para rastreamento no segundo trimestre, e mais recentemente no primeiro trimestre, apresentam associação entre fluxo com aumento da impedância nas artérias uterinas e

desenvolvimento de pré-eclâmpsia, crescimento intra-uterino restrito e morte perinatal (Papageorghiou, 2009). O estudo Doppler das artérias uterinas, mostrando incisuras protodiastólicas persistentes após 23 semanas, identifica uma circulação placentária de alta resistência (Papageorghiou, 2001). Gestantes com aumento do índice de resistência ( $IR > 0,55$ ) e presença de incisura protodiastólica bilateral nas artérias uterinas com 20 semanas de gestação apresentam risco aumentado de desenvolverem complicações perinatais e terem parto prematuro terapêutico, com VPP 46% (Kurdi, 2000). Harrington e cols (1996) avaliaram a presença de incisura bilateral para prever DHEG, fetos com CIUR e DPP: apresentaram sensibilidade de 81.2%, especificidade de 97.1% e VPP de 27%. A incisura unilateral apresentou sensibilidade de 22.5%.

O estudo Doppler das artérias uterinas no segundo trimestre pode ser usado como preditor para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia e restrição de crescimento fetal. A maioria dos índices realizados apresenta baixos valores preditivos, variando com o risco gestacional e com a severidade dos desfechos. A presença precoce de incisura e alteração nos índices de pulsatilidade (IP) nas artérias uterinas são os melhores parâmetros preditores, apresentando LR positivo de 21 para população de alto risco (Cnossen, 2008).

Coleman e cols (2002) demonstraram sensibilidade de 91% e especificidade de 42%, com valor preditivo positivo de 37% para desenvolvimento de pré-eclâmpsia com  $IR > 0.58$ . Com  $IR > 0.7$ , 58% das pacientes desenvolveram pré-eclâmpsia. A presença de incisura bilateral nas artérias uterinas esteve relacionada com pré-eclâmpsia em 47% dos casos. As pacientes que apresentaram incisura bilateral e  $IR > 0.7$  apresentaram RR 11.1 e 12.7 para desenvolvimento de



desfechos graves, respectivamente. Apenas 5% das pacientes com  $IR < 0.58$  apresentaram desfechos severos.

Lees e cols (2001), analisando os exames Doppler de 5121 gestantes no segundo trimestre, demonstraram LR para desfecho severo de 5 com IP de 1.45, considerado percentil 95 na população estudada. Albaiges e cols (2000), acompanhando 1757 gestantes, com rastreamento com Doppler com 23 semanas, considerando  $IP > 1.45$ , demonstraram que 35.3% das pacientes com este índice aumentado desenvolveram pré-eclâmpsia. Além disso, apresentou sensibilidade de 70% para parto de recém-nascidos de peso abaixo do percentil 10 nascidos antes de 34 semanas.

## OBJETIVOS

- A) Este estudo propõe-se a avaliar a associação entre hipocalciúria e doença hipertensiva específica da gestação através
  - 1. da medida de calciúria em urina de 24 horas
  - 2. da relação cálcio / creatinina em amostra aleatória de urina
- B) Correlação da calciúria com a gravidade da pré-eclâmpsia através
  - 1. da pesquisa de critérios e de exames de gravidade de pré-eclâmpsia
  - 2. desfecho obstétrico
  - 3. alterações ao estudo Doppler
- C) Avaliar os seguintes desfechos perinatais
  - 1. peso neonatal
  - 2. idade gestacional ao nascimento
  - 3. internação em CTI neonatal
  - 4. Apgar quinto minuto

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99(1): 159-67.
2. Adelberg AM, Miller J, Doerzbacher M, Lambers DS. Correlation of quantitative protein measurements in 8, 12 and 24-hour urine samples for the diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(4): 804-7.
3. Agarwal R, Panesar A, Lewis RR. Dipstick proteinuria: can it guide hypertension management? *Am J Kidney Dis* 2002; 39(6): 1190-5.
4. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks gestation. *Obstetrics & Gynecology* 2000; 96(4): 559-64.
5. Al-Mait AM, Petruilius AS, Amini SB, Mann LI. Hypocalciuria can differentiate preeclampsia from chronic hypertension in the third trimester. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 1993; 2(6): 300-4.
6. Alvarez RR. Hypertensive disorders in pregnancy: toxemias of pregnancy, preeclampsia, eclampsia. In: Alvarez, RR. *The Kidney in Pregnancy*. New York, Wiley, primeira ed., 1976, pags: 113-1
7. Anai T, Hirota Y, Yoshimatsu J, Oga M e Miyakawa. Hypocalciuria in women with preeclampsia. *Nippon Sawka Fujinka Gakkai Zasshi* 1992; 44: 28-32.
8. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta* 2007; 29(S1): 67-72.

9. Baker PN, Hackett GA. The use of urinary albumine/creatinine ratio and calcium/creatinine ratio as screening tests for pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 745-49.
10. Bell SC, Halligan AW, Martin A, Ashmore J, Shennan AH, Lambert PC, et al. The role of observer error in antenatal dipstick proteinuria analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(11): 1177-80.
11. Bell SC, Halligan AWF, Martin A, Ashmore J, Shennan AH, de Swiet M, et al. The diagnosis of pre-eclampsia: effect of alternative methods for the detection of proteinuria. *Hypertension Preg* 1997; 16: 138.
12. Bilgin T, Kutlu O, Kimya Y, Kuçukkomurcu S, Uncu G. Urin calcium excretion in preeclampsia. *T Klin Jinekoloj Obstet* 2000; 10: 29-32.
13. Blackburn C, Powrie RO, Phipps M, Sung J, Weitzen S, Rosene-Montella K. Urinary protein-to-creatinine ratio is a clinically useful test in pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 2004; 23: 37.
14. Boler L, Edward AZ, Gleicher N. Quantitation of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine samples. *Obstet Gynecol* 1987: 70-99.
15. Brown MA, Hague WM, Higgins J, et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40: 133-155.
16. Brown MA, Lindheimer M, de Swiet M et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: IX-XIV.

17. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, MacPherson C, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanof M, Van Dorsten P, London M, Paaul R, Miodovnik M, Meis P, Rhurnau G. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 66-71.
18. Chan P, Brown M, Simpson JM, Davis G. Proteinuria in pre-eclampsia: how much matters? *BJOG* 2005; 112(3): 280-5.
19. Chappel L, Poulton L, Halligan A, Shennan AH. Lack of consistency in research papers over the definition of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 983-985.
20. Chesley SC, Annitto JE, Cosgrove RA. The remote prognosis of eclamptic women. Sixth periodic report. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124(5): 446-59.
21. Cnossen JS, Leeflang MM, de Haan EE, Mol BW, van der Post JA, Khan KS, et al. Accuracy of body mass index in predicting pre-eclampsia: bivariate meta-analysis. *BJOG* 2007; 114(12): 1477-85.
22. Cnossen JS, Morris RK, Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178(6): 701-11.
23. Coleman MAG, Mc Cowan LME, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2002; 15(1): 7-12.
24. Côté AM, Lam E, von Dadelszen P, Magee LA. Accuracy of the 24-hour urine collection in hypertensive women. *Hypertension in Pregnancy* 2006; 25(suppl): 230.

25. Côté AM, Brown M, Halsted AC, Daldelszen P, Linston RM, Magee LA. Should the urinary spot protein/creatinine ratio (RPC) be used as a diagnostic test in hypertensive pregnant women: a systematic review. *Hypertension in Pregnancy* 2004; 23(suppl 1): 36.
26. Covi G, Corsato M, Paluani F, Marcolongo A, Minuz P. Reduced Urinary Excretion of calcium in pregnancy-induced hypertension: relationship to renal prostaglandin excretion. *Clinical and Experimental Hypertension Part-B Hypertension in Pregnancy* 1990; B9 (2): 151-3.
27. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III, Hauth JC, Wenstron KD. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Cunningham et al, *Williams Obstetrics* 21<sup>st</sup> ed, McGraw-Hill Companies, 2001; p 567-618.
28. Devine PA, Rashid I, Mays J, Verma U, Tejani N, Renee E, Greenberg R. Reduced urinary calcium/creatinine ratio precedes preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Journal of Maternal-Fetal Medicine* 1997; 7(4): 163-5.
29. Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. *BMJ* 2006; 332(7539): 463-8.
30. Dunlop D, Davison JM. Renal haemodynamics and tubular function in human pregnancy. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol*, 1987; 1:769-788.
31. Dwyer BK, Gorman M, Carroll IR, Druzin M. Urinalysis vs urine protein-creatinine ratio to predict significant proteinuria in pregnancy. *J Perinatol* 2008; 28(7): 461-7.
32. Fadel HE, Northrop G, Misenhimer HR. Hyperuricemia in pre-eclampsia. A reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 640-7.

33. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60(4): 267-76.
34. Ferrazani S, Caruso A, Carrolis S, Martino IV and Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 366-371.
35. Fisher KA et al. Hypertension in pregnancy. Clinical Pathological Correlations and Late Prognosis. *Medicine* 1981; v.60, p 267.
36. Frenkel Y, Barkai G, Mashiach S, Dolev E, Zimlichman R, Weiss M. Hypocalciuria of preeclampsia is independent of parathyroid hormone level. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 689-91.
37. Gangaram R, Ojwang PJ, Moodley J, Maharaj D. The accuracy of urine dipsticks as a screening test for proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 2005; 24(2): 117-23.
38. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309(25): 1543-6.
39. Graves SW, Wood RJ, Brown EM, et al. Calcium and calciotropic hormones in transient hypertension of pregnancy versus preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy* 1994; 12: 87-95.
40. Haas DM, Sabi F, McNamara, Rivera-Alsina M. Comparing ambulatory spot urine protein/creatinine ratios and 24-h urine protein measurements in normal pregnancies. *J Mat Fetal Neonatal Medicine* 2003; 14(4): 233-6.

41. Halhali A, Diaz L, Avila E, Ariza AC, Garabedian M, Larrea F. Decreased fractional urinary calcium excretion and serum 1,25-dihydroxyvitamin D and IGF-I levels in preeclampsia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103(3-5): 803-6.
42. Hall DR, Odentaal HJ, Steyn DW, Grové D. Urinary protein excretion and expectant management of early onset, severe preeclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2002; 77: 1-6.
43. Halligan AW, Bell SC, Taylor DJ. Dipstick proteinuria: caveat emptor. *Br J Obstet Gyneacol* 1999; 106(11): 1113-5.
44. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of preeclampsia, placental abruption or delivery of small for gestational age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 182-8.
45. Hayashi M, Ueda Y, Hoshimoto K, Ota Y, Fukasawa I, Sumori K, Kaneko I, Abe S, Uno M, Ohkura T and Inaba N. Changes in urinary excretion of six biochemical parameters in normotensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2): 392-400.
46. Higby K, Suiter C, Phelps J et al. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 71: 984-9.
47. Huikeshoven FJM, Zuijderhoudt FMJ. Hypocalciuria in hypertensive disorder in pregnancy and how to measure it. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 36(1-2): 81-5.
48. Hutchesson ACJ, Macintosh MC, Duncan SLB, Forrest ARW. Hypocalciuria and hypertension in pregnancy: a prospective study. *Clin Exp Hypertens Pregnancy* 1990; B9: 115-9.



49. Ingec M, Nazik H, Kadanali S. Urinary calcium excretion in severe preeclampsia and eclampsia. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44 (1): 51-3.
50. Izumi A, Minakami H, Kuwata T, Sato I. Calcium-to-creatinine ratio in spot urine samples in early pregnancy and its relation to the development of preeclampsia. *Metabolism* 1997; 46: 1107-8.
51. Jaschevatzky OE, Rosenberg RP, Shalit A, Zonder HB, Grunstein S. Protein/creatinine ratio in random urine specimens for quantitation of proteinuria in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 604.
52. Jeyabalan A, Conrad KP. Renal function during normal pregnancy and preeclampsia. *Front Biosci* 2007; 12: 2425-37.
53. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney* 2005; 67(6): 2101-13.
54. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis and renal biopsy. In: Brenner BM. *The Kidney*. Philadelphia, WB Saunders, quinta edição, 1996: 1137-1174.
55. Kazerooni T, Hamze-Nejadi S. Calcium to creatinine ratio in a spot sample of urine for early prediction of preeclampsia. *International J of Gynecol & Obstet* 2003; 80(3): 279-83.
56. Kieler H, Zettergren T, Svensson H, Dickman PW, Larsson A. Assessing urinary albumin excretion in pre-eclamptic women: wich sample to use? *BJOG* 2003; 110(1): 12-7.
57. Kuo VS, Koumanantakis G, Gallery EDM. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 723-8.

58. Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 339-45.
59. Kyle PM, Fielder JN, Pullar B, Horwood LJ, Moore MP. Comparison of methods to identify significant proteinuria in pregnancy in the outpatient setting. *BJOG* 2008; 115(4): 523-7.
60. Lam C, Lim K-H, Kang D-H, Karumanchi SA. Uric acid and preeclampsia. *Seminars in Nephrology* 2005; 25(1): 56-60.
61. Leañós-Miranda A, Marquez-Acosta J, Romero-Arauz F, Cárdenas-Mondragon GM, Rivera-Leañós R, Isordia-Salas I, Ulloa-Aguirre A. Protein to creatinine ratio in random urine samples is a reliable marker of increased 24-h protein excretion in hospitalized women with hypertensive disorders of pregnancy. *Clinical Chemistry* 2007; 53: 1623-28.
62. Lees C, Parra M, Missfelder-Lobos H, Morgans ARM, Fletcher O, Nicolaidis KH. Individualized risk assessment for adverse pregnancy outcome by uterine artery Doppler at 23 weeks. *Obstetrics & Gynecology* 2001; 98(3): 369-73.
63. Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, Chesley L. Introduction, history controversy and definitions. In: Lindheimer MD; Roberts JM; Cunningham FG. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. New York: Appleton & Lange, 1998. Caps. 1 e 2, p.1-66.
64. Lindheimer MD, Umans JG. Explaining and predicting preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355(10): 1056-8.
65. Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 365-75.

66. Maikranz P, Holley IL, Parks JH, Linheimer MD, Nakagawa Y, Coe FL. Gestational hypercalciuria causes pathological urine calcium oxalate supersaturations. *Kidney Int* 1989; 36: 108-13.
67. Mandira D, Sudhir A, Mamtaz S. Urinary calcium levels in preeclampsia. *J Obstet Gynecol India* 2008; 58(4): 308-11.
68. Martins-Costa S, Ramos JGL, Barros E, Vetorazzi J, Brietzke E. Doença Hipertensiva na Gravidez. In: Freitas F; Martins-Costa SH; Ramos JGL e Magalhães JA. *Rotinas em Obstetrícia* 5ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2006. p 388-406.
69. Martins-costa S, Ramos JGL, Kessler JB, Costa CA, Barros E. Calciuria and preeclampsia. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 519-22.
70. Maxwell MH, Waks AU, Schroth PC, Karam M, Dornfeld LP. Error in blood pressure measurement due to incorrect cuff size in obese patients. *Lancet* 1982; 2(8288): 33-6.
71. Maybury H, Waugh J. Proteinuria in Pregnancy – just what is significant? *Fetal and Maternal Medicine Review* 2004; 16: 71-95.
72. McGrowder D, Williams A, Gordon L, Crawford T, Alexander-Lindo R, Irving R, Hamilton M, Fraser YTP. Hypocalciuria in preeclampsia and gestational hypertension due to increased fractional excretion of calcium. *Arch Med Sci* 2009; 5(1): 80-5.
73. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2: B161-7.
74. Meyer NL, Mercer BM, Friedman AS, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 137-41.

75. Misiani R, Marchesi d, Tiraboschi G, Gualandris L, Pagni R, Goglio A, ET AL. Urinary albumin excretion in normal pregnancy-induced hypertension. *Nephron* 1991; 59(3): 416-22.
76. Neithardt AB, Dooley SL, Borensztajn J. Prediction of 24-hour protein excretion in pregnancy with a single voided urine protein-creatinine ratio. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 883-6.
77. NHBPEWG. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(1): S1-S22.
78. Nisell H, Trygg M, Bäcke R. Urine albumine:creatinine ratio for the assessment of albuminuria in pregnancy hypertension. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2006; 85(11): 1327-30.
79. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:767-773.
80. Oliveira LG, Sass N, Camano L, Moura LAR, Bergamin CS. Alterações glomerulares na pré-eclâmpsia – uma revisão histórica. *Femina* 2004, 32(10): 865-70.
81. Özcan T, Kaleli B, Özeren M, Turan C, Zorlu G. Urinary calcium to creatinine ratio for predicting preeclampsia. *Am J Perinatol* 1995; 12(5):349-51.
82. Page EW, Christianson R. Influence of blood pressure changes with and without proteinuria upon outcome of pregnancy. *Am J Obst and Gynecol* 1976; 126: 821-9.
83. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for

preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(5): 441-9.

84. Papageorghiou AT, Yu CK, Nicolaides K. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology* 2009; 18(3); 383-96.

85. Phelan LK, Brown MA, Davis GK, Mangos G. A prospective study of the impact of automated dipstick urinalysis on the diagnosis of preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy* 2004; 23(2): 135-42.

86. Phuapradit W, Manusook S, Lolekha P. Urinary calcium/creatinine ratio in the prediction of preeclampsia. *Aust NZ J Obst Gynecol* 1993; 33: 280-1.

87. Ramos JGL, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YL, Barros EG. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive women. *Hypertension in Pregnancy* 1999; 18(3): 209-18.

88. Ramos JGL, Martins-Costa SH, Kessler JB, Costa CA, Barros E. Calciuria and preeclampsia. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1998; 31: 519-22.

89. Ramos JGL, Martins-Costa SH, Vettorazzi J, Vettori DV, Louzado M, Dornelles MS, Bastos M. Calciuria levels in pregnant women with high blood pressure. *Revista HCPA* 2000; 20(2): 103-7.

90. Raniolo E, Phillipou G. Prediction of pregnancy –induced hypertension by means of urinary calcium: creatinine ratio. *Medical Journal of Australia* 1991; 158(2): 98-100.

91. Rinehart BK, Terrone DA, Larmon JE, Perry KJ, Martin RW, Martin JN. A 12 hours urine collection accurately assesses proteinuria in the hospitalized hypertensive gravid. *J Perinatol* 1999; 19: 556-8.

92. Rizk DE, Agarwal MM, Pathan JY, Obineche EN. Predicting proteinuria in hypertensive pregnancies with urinary protein-creatinine or calcium-creatinine ratio. *J Perinatol* 2007; 27 (5): 272-7.
93. Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, Powers RW. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 1263-1269.
94. Rodriguez JG, Avendano R, Inzunza B. Hypocalciuria in preeclampsia. *Ver Chil Obstet Gynecol* 1993; 58 (6): 470-4.
95. Rodriguez MH, Masaki DI, Mestman J, Kumar D, Rude R. Calcium/creatinine ratio and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(6): 1452-5.
96. Rodriguez-Thompson D, Lieberman ES. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 (4): 808-11.
97. Roy C, boyce T, Dodd C, Bosio P, Waugh J. Protein creatinine ratio dipsticks are effective in reducing false positive and false negative rates when screening for proteinuria in normotensive women. *Hypertension in Pregnancy* 2004; 23(Suppl 1): 36.
98. Sanchez-Ramos L, Sandroni S, Andres FJ, Kaunitz AM. Calcium excretion in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 510-13.
99. Sanchez-Ramos L, Jones D, Cullen MT. Urinary calcium as early marker for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 685-8.

100. Sasaki M, Pugia MJ, Parker DR, Kuromoto K, Furukawa I, Konishi I. Measurement of the albumin content of urinary protein using dipsticks. *J Clin Lab Anal* 1999; 13(5): 246-50.
101. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104(10): 1159-64.
102. Saudan JS, Shaw L and Brown MA. Urinary calcium/creatinine ratio as a predictor of preeclampsia. *American Journal of Hypertension* 1998; 11: 839-43.
103. Schiff E, Friedman AS, Kao L, Sibai BM. The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia. *Am J Obst Gynecol* 1996; 175: 1313-6.
104. Seely EW, Wood RJ, Brown EM, Graves SW. Lower serum ionized calcium and abnormal calciotropic hormone levels in preeclampsia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; 74: 1436-40.
105. Segovia BL, Vega IT, Villarreal EC, Licon NA. Hypocalciuria during pregnancy as a risk factor of preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2004; 72: 570-4.
106. Seshadri L, Venkataraman I. Hypertension in pregnancy outcomes, proteinuric versus nonproteinuric. *The Journal of Reproductive Medicine* 1997; 42: 88-90.
107. Shaw AB, Risdon p, Lewis-Jackson JD. Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287(6397): 929-32.
108. Sibai B, Abdela TN and Anderson GD. Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 571-576.
109. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, Van Dorsten P, Klebanof M, MacPherson C, London M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Dombrowski M. Risks

factors for preeclampsia, abruption placentae and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998; 339: 667-71.

110. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365:785-99.

111. Sirohiwal D, Dahyla K, Khaneja N. Use of 24-hour urinary protein and calcium for prediction of preeclampsia. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009; 48(2): 113-5.

112. Strevens H, Wide-Swensson D, Hansen A, Horn T, Ingemarsson I, Larsen S, et al. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG* 2003; 110(9): 831-6.

113. Suarez VR, Trelles JG, Miyahira JM. Urinary calcium in asymptomatic primigravidas who later developed preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1996; 87 (1): 79-82.

114. Szmidi-Adjidé V, Vendittelli F, David S, Bredent-Bangou J, Janky E. Calciuria and Preeclampsia: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125 (2): 193-8.

115. Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH. Hypocalciuria in preeclampsia. *N Engl J Med* 1987; 316: 715-8.

116. Thangaratinam S, Ismail KMK, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS for TIPPS (Tests in Prediction of Preeclampsia Severity) review group. *RCOG* 2006; 113: 369-378.

117. Toback FG, Hall PW and Lindheimer MD. Effect of posture on urinary protein patterns in nonpregnant , pregnant and toxemic women. *Obstet Gynecol* 1970; 35 (5): 765-68.



118. Tolaymat A, Sanchez-Ramos L, Yergey AL, Vieira NE, Abrams AS, Edelstein P. Pathophysiology of hypocalciuria in preeclampsia: measurement of intestinal calcium absorption. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 239-43.
119. Valério EG, Ramos JGL, Martins-costa SH, Muller ALL. Variation in the urinary protein/creatinine ratio at four different periods of the day in hypertensive pregnant women. *Hypertension in Pregnancy* 2005; 24: 213-21.
120. Van Overloop B, Treisser A, Coumaros G, Schleiffer R, Gairard A. Decreased ionized calcium and increased parathyroid hormone in the serum of mild gestational hypertensive patients at the third trimester: a link between calcium metabolism and hypertension in pregnancy. *Hypertension in pregnancy* 1992; 11(2-3): 233-47.
121. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. *Am Fam Physician* 2004; 70(12): 2317
122. Wheeler TL, 2<sup>nd</sup>, Blackhurst DW, Dellinger EH, Ramsey PS. Usage of spot urine protein to creatinine ratios in the evaluation of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(5): 465 e 1-4.
123. Wikstrom AK, Wikstrom J, Larsson a, Olovsson M. Random albumin/creatinine ratio for quantification of proteinuria in manifest pre-eclampsia. *BJOG* 2006; 113(8): 930-4.
124. Yamasmit W, Wongkitisophon K, Charoenvidhya D, Uerpairajki B, Chaithongwongwatthana S. Correlation between random urinary protein-to-creatinine ratio and quantitation of proteinuria in preeclampsia. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 (1): 69-73.

125. Yamasmit W, Chaitongwongwatthana S, Charoenvidhya D, Uerpairajki B, Tolosa J. Random urinary protein-to-creatinine ratio for prediction of significant proteinuria in women with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16 (5): 227-9.

## ARTIGO 1

### **Calciuria in Pregnancy – Induced Hypertension**

Rose Gasnier<sup>1</sup>, Edimárlei Gonsales Valério<sup>3</sup>, Janete Vettorazzi<sup>3</sup>, Elvino Guardão Barros<sup>1,4</sup> Sérgio Hofmeister Martins-Costa<sup>2,3</sup>, José Geraldo Lopes Ramos<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, <sup>2</sup>Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, <sup>3</sup>Serviços de Ginecologia e Obstetrícia e Nefrologia<sup>4</sup>, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

This project was supported by Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Correspondence to:

Dra. Rose Gasnier

Rua Ramiro Barcelos, 2350/11º andar

900350 003 Porto Alegre, RS - Brazil

Tel. +55 51 21018117

E-mail: rosegas@terra.com.br

## **Abstract**

**Introduction:** Calciuria has been reported to be diminished in preeclampsia. The objective of the present study was to compare calciuria among the groups and its correlation with disease severity. **Methods:** Case control study including mild and severe preeclampsia, chronic hypertension and normal pregnancy with 14 patients in each group. **Results:** There were statistically significant differences between the groups when comparing severe preeclampsia and chronic hypertension and severe preeclampsia and normal pregnancy ( $p < 0.0001$ ). The calciuria medians were 81.5 mg/24h for severe preeclampsia, 118 mg/24h for mild preeclampsia, 226 mg/24h for chronic hypertension and 272 mg/24h for normal pregnancy. In a ROC (Receiver Operating Characteristic) Curve analysis, the best cutoff point for preeclampsia diagnosis was 167 mg/24h, with a sensitivity of 75% and a specificity of 85%. Comparing the cases of mild and severe preeclampsia, there was a difference in creatinine and uric acid in the serum. The outcomes seem to be more severe with the rise in hypocalciuria. **Conclusions:** Hypocalciuria can differentiate between severe preeclampsia and chronic hypertension, also being a marker for disease severity.

**Key words:** pregnancy hypertension, preeclampsia, calciuria, hypocalciuria, high risk pregnancy.

## **Introduction**

Preeclampsia is one of the major causes for maternal morbid-mortality, preterm birth, intrauterine growth restriction, and perinatal mortality (1, 2). Hypertension in pregnancy is associated with fetal and maternal adverse outcomes (3). In situations where significant proteinuria (> 300 mg/24 hour) is associated, maternal and fetal risks are more important (4, 5).

Calcium homeostasis is altered in women with preeclampsia. The etiology is unclear, it could be only the reflection of the renal compromising by hypertension (6) or the result of renal prostaglandins reduction (7). It has been speculated that hypocalciuria could result from decreased dietary intake, decreased intestinal absorption, increased calcium uptake by the fetus and placenta (8), intrinsic renal tubular dysfunction (9) or high intracellular calcium (10). PTH (parathyroid hormone) and 1,25OHD (dihydroxyvitamin D) alterations also could be related (11). The excretion of calcium rises in all pregnancies, probably related to the rise in the glomerular filtration rate. These values can rise in each trimester, being more evident in the final one.

Many authors have written about hypocalciuria in preeclampsia compared with normotensive pregnancies (12, 13, 14, 15, 16, 17). Based on all this evidence, it has been suggested as a diagnostic test and prognosis evaluation for preeclampsia. Using hypocalciuria as a predictor of preeclampsia produces conflicting results. It has been reported that hypocalciuria predicts preeclampsia long before clinical manifestations exist.

The aim of our study was to assess the relation between hypocalciuria and preeclampsia by comparing severe and mild preeclampsia, hypertensive and normotensive cases, analyzing the 24 hour calciuria and the relation with severity criteria and exams, and obstetric outcomes. Perinatal outcomes were also assessed.

## **Methods**

A case control study was performed, in which the factor evaluated was calciuria related with preeclampsia. The selected patients were women between 20 to 37 weeks of gestational age in the period between March, 2008 and November, 2009 separated into four groups: severe and mild preeclampsia, chronic hypertension and normal pregnancies. The preeclampsia subjects were taken from the obstetric emergency at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, upon hospitalization. The groups of hypertensive women were taken from the high risk pregnancy ambulatory at the same Hospital. The control group was normotensive, with no history of preeclampsia or hypertension in previous pregnancies from the basic health unit. All the patients were selected at the same time, being monitored until the labor. The groups of chronic hypertension and normotensive controls collected the 24 hour urine pool at home, unlike the preeclampsia group that was hospitalized.

The exclusion criteria for cases and controls were malnutrition, previous or gestational diabetes, renal diseases, previous significant proteinuria, superimposed

preeclampsia, continuous use of supplements with calcium or calcium channels blockers, major fetal malformations, intrauterine fetal death, and multiple pregnancies.

The criteria used to diagnose diabetes followed the “Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus Recommendations”, based on the routine screening with glucose fasting in prenatal care and 75g diagnostic glucose tolerance test when required (18).

The criteria adopted for diagnosis of preeclampsia (systolic arterial blood pressure  $\geq$  140 mmHg and/or diastolic arterial blood pressure  $\geq$  90 mmHg in 2 measurements, separated by 6 hours, with  $\geq$  300mg/24 hour proteinuria) and for the classification of preeclampsia as severe were those presented by the USA National High Blood Pressure Education Program Working Group (NHBPEP) in 2000 (19).

All the patients had to collect a 24h pool urine to analyze the protein, creatinine, calcium, and uric acid levels. In order to warrant adequate 24 h urine pooling, creatinine was assayed in the pool (24 h urine pools with less than 600 mg creatinine were discarded) (20). After preeclampsia was diagnosed, laboratorial exams were collected for severity. The study was approved by the Ethic Committee, and written informed consent was obtained from each subject before joining the study protocol.

Laboratory tests were done at the Clinical Pathology Laboratories at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. To measure calcium levels in urine, auto

analyzers of the Roche line (Hitachi 917 Roche) were used following the colorimetric method of cresolftalein reaction. Any likely interference was eliminated through the EDTA use.

To calculate the sample, the Ramos et al. study was used, in which the preeclampsia group showed a calciuria of  $82 \pm 15.1$  mg/24 hour and the control group showed a calciuria of  $317 \pm 86$  mg/24 hour (21), with 0.01 alpha and 0.90 beta risks, the number of patients in each group was 14.

The analyzed variables are described as follows: characteristics of the population - maternal age (years), fetal gestational age (weeks) upon inclusion, arterial pressure (mean arterial pressure), parity (nullipara), history of preeclampsia, body mass index (BMI), preeclampsia severity criteria, use of bethametasone and nifedipine; collected exams - 24h calciuria (mg/24h), 24h creatininuria (mg/24h), 24h proteinuria (mg/24h), 24h uricosuria (mg/24h), platelets ( $\text{mm}^3$ ), glutamic oxalacetic transaminase (GOT) UI/L, lactate dehydrogenase (LDH) UI/L, creatinine (mg/dl), uric acid (mg/dl); perinatal outcomes - cesarean delivery, neonatal internment unit (NIU) admission, gestation birth weight (mg), 5 minute Apgar, birth gestational age (weeks). Mean arterial pressure was calculated as  $(\text{systolic pressure} + 2 \times \text{diastolic pressure})/3$  (the arterial pressure measurements were the highest in the first 24h for preeclampsia and upon inclusion for the other groups).

The quantitative variable values with symmetrical distribution were expressed using the mean plus or minus standard deviation and compared through



the ANOVA one-way. The quantitative variables with asymmetrical distribution were described by the median, minimum and maximum, 25-75 percentile and compared by the Kruskal – Wallis test. When the comparison was between only two groups, the T Student test was used for symmetrical distribution and Mann Whitney test for asymmetrical distribution. Percentages were used for the categorical data, with evaluation of significant differences through crossed tables. The results were analyzed by means of the Spearman correlation and ROC Curve. The adopted level of significance was 0.05. The data bank was built in Excel and the analyses with SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 16.0 programs.

## **Results**

Population characteristics at the time of inclusion in the study can be seen in table 1. Maternal age was statistically higher when comparing chronic hypertension with the other groups. Fetal gestational age was significantly higher between mild preeclampsia and chronic hypertension. Arterial pressure means were significantly higher when comparing severe preeclampsia with other groups, but mild preeclampsia was different among all groups, except for chronic hypertension. Primigestas number was significantly higher in preeclampsia groups. Preeclampsia history and BMI were not significant.

The calciuria levels can be seen in table 2, showing progressive hypocalciuria from normal pregnancy to severe preeclampsia, which is statistically

significant between severe preeclampsia and chronic hypertension and severe preeclampsia and normal pregnancy ( $p < 0.0001$ ).

The criteria for preeclampsia severity found in the cases showed all patients with more than one criterion. The most frequent criteria for severity were proteinuria  $\geq 2\text{g}$  (12 cases) and sustained levels of systolic arterial blood pressure  $\geq 160\text{ mmHg}$  and/or diastolic arterial blood pressure  $\geq 110\text{ mmHg}$  (13 cases). Five women who were hospitalized with severe preeclampsia developed HELLP syndrome.

Some patients became severe during pregnancy after exam collections. Among the mild preeclampsia group, there were 8 cases of worsening disease (2 Doppler alterations - considering zero diastole, reverse diastole or venous duct alteration), 4 placental abruptions, 1 thrombocytopenia, 1 HELLP syndrome). Comparing the evolution of the controls, only one case presented mild preeclampsia near labor.

The studied maternal values between severe and mild preeclampsia are shown in table 3. Creatinine and uric acid in 24h urine pool had no difference between the groups, but 24h proteinuria had. The data for perinatal outcomes are in table 4. Among the severe preeclampsia group, there were 3 neonatal deaths.

The ROC Curve demonstrates the concordance of sensitivity and specificity of the 24h calciuria and the preeclampsia diagnosis, with an area under the curve of 0.841 ( $p < 0.0001$ ), as seen in graph 1. The best cutoff was 167 mg/dl, showing

sensitivity of 85%, specificity of 75%, positive and negative predictive values of 80% and 84%, respectively.

Comparing the groups that received bethametasone for pulmonary maturity or for interruption (12 mg intramuscular 24h 2 times), the group that used the medication had higher hypocalciuria (p .025). Doing the same with the use of nifedipine when required for pressure control, the group that received the medication also showed higher hypocalciuria (p 0.010).

In order to organize a more detailed relation between outcomes and calciuria levels, all the patients were separated into four groups according to calcium measurements (0-100 mg/24h, 101-200 mg/24h, 201-300 mg/24h, more than 300 mg/24h). The groups were described according to calciuria levels rather than proteinuria, and the patients number in each group was not the same. After that, each maternal and perinatal outcome was analyzed. The results (table 5) showed more patients with cesarean delivery, cesarean for fetal distress and placental abruption, NIU admission, serum and 24h urine uric acid, gestational age at birth and 5 minute Apgar with lower calciuria, especially less than or equal to 100 mg/24h. The other parameters described in the text had no significance. The Spearman correlation between 24h calciuria and serum uric acid in preeclampsia patients was  $-0.736$  (high correlation), as seen in graphic 2.

## **Discussion**

The purpose of our study was to assess the relation between hypocalciuria and preeclampsia, as well as the correlation with the severity of the disease. In this study, we found that hypocalciuria is different between severe preeclampsia and chronic hypertension and severe preeclampsia and normal pregnancy.

One way to reduce the impact of arterial hypertension on maternal mortality is to establish the correct diagnosis of preeclampsia, and to proceed with early intervention when it is diagnosed. The predictive diagnosis of preeclampsia and the differential diagnosis from other forms of hypertension can be difficult to attain at first clinical presentation, especially in the presence of proteinuria. The identification of markers has been the objective of many researchers.

Several researchers have shown that urinary calcium progressively diminishes until the term in women destined to develop preeclampsia. Smidt – Adjidé et al., comparing preeclampsia and controls, found lower calciuria levels in preeclamptic patients, showing OR (odds ratio) 21.74 for disease diagnosis. The value below 2.1 mmol/24h showed a positive predictive value of 42%, but a negative predictive value of 97%, which shows the importance of the test.

McGrowder et al., comparing preeclampsia, chronic hypertension and controls, showed calciuria levels of 1.76, 4.23 and 4.43 mmol/24h, respectively. Mandira et al. showed a significant drop in calcium excretion after 32 weeks (22). Segovia et al, with calciuria measurements between 32 and 36 weeks, found a RR (relative risk) for preeclampsia of 4.06, with sensitivity of 71% and specificity of 66% (23). Despite not having a control for gestational age in our paper, fetal

gestational age upon inclusion was different only when comparing mild preeclampsia and chronic hypertension.

Suarez et al. found lower calcium urinary excretion as a risk factor for preeclampsia development when done between 17-20 weeks, with 80% of the patients with hypocalciuria becoming preeclamptic subjects (24), whereas Sirohiwal showed a decrease in 24h urinary calcium and increase in protein between 20-28 weeks gestation as risk factors for preeclampsia (25). Identifying women with gestational hypertension who are likely to progress to preeclampsia would allow for better counseling and closer monitoring.

Our observation that preeclamptic patients have hypocalciuria is in agreement with records from other investigators. Those authors suggested that urinary calcium excretion levels may serve as a diagnostic tool for differentiating between the various forms of hypertension in pregnancy. This might be explained by an increase in tubular calcium reabsorption rather than a decrease in glomerular filtration, since similar creatinine clearance values were found among the groups.

The results of this study show that the level of urinary calcium was no different between mild and severe preeclampsia, but was significant between severe preeclampsia and chronic hypertension, as described in previous papers. It could be explained by the data for the patients who were mild and became severe or for the number of subjects showing a trend of values. Ingec et al. showed no difference between mild and severe preeclampsia and between severe preeclampsia and eclamptic patients, but the calcium levels were lower in

eclamptic when compared with mild preeclamptic subjects (26). Perhaps calciuria measurement could be used as a further test to differentiate between chronic arterial hypertensive disease and preeclampsia in pregnant patients, mainly in those far from term when we try to maintain the pregnancy.

Some patients received bethametasone for pulmonary maturation or for interruption: although prolonged therapy to rise calciuria was required, we analyzed the patients who received the medication separately during urine collection, finding a higher hypocalciuria in this group, data that could be explained by the fact that these cases were more severe, and hypocalciuria seems to be a marker for disease severity.

Treatment of preeclampsia with the calcium channel blocker nifedipine, prescribed in continuous use at some centers, can modify maternal urinary calcium excretion. Nevertheless, the hypocalciuria is evident despite nifedipine use, being only less reflective of preeclampsia severity progression in patients treated with this medication as demonstrated by Barton and other authors (27). At our hospital, nifedipine is only used occasionally for acute hypertension, not in continuous use as for chronic hypertension, a fact that probably did not cause any alteration in calciuria. Nevertheless, a separate analysis of patients who received nifedipine was carried out. In this group we found a higher hypocalciuria that, as with patients that used steroids, could only mean to be evidence that these patients were more severe cases.

We found a correlation of severity in various parameters, such as NIU admission, neonatal weight and gestation age. The patients with preeclampsia, especially when severe, delivered at an earlier gestational age. As a result, birth weights were significantly lower. Labor was induced in some patients because of preeclampsia at an earlier time, and premature labor started spontaneously in others. As with more severe cases, higher hypocalciuria with premature labor and lower for gestational age, as seen in the results.

Proteinuria levels are probably not correlated to severity, being necessary other parameters for clinical management (28). The stratification of the calciuria measurements was an important finding in our work. It can help, as well as make differential diagnosis of hypertension diseases and preeclampsia developing diagnosis, to evaluate the probable outcomes that will appear during pregnancy, leading to the best clinical conduct. Even when analyzing groups with non-significant values, a poor outcome was seen as the calciuria dropped. The high placental abruption level in group 2 could be related to the cases in this event and progression to severe preeclampsia during labor in the mild preeclampsia patients, and because the event is related to hypertensive peaks.

Sanchez-Ramos et al. found a relative risk of 9.4 of predicting preeclampsia when the patient shows urinary calcium excretion lower than 195 mg/24h (29). Ramos et al. showed a cutoff point of 100 mg/24h to confirm suspected preeclampsia. Our finding of 167 mg/24h, obtained in the same research group, is correlated with literature data that show levels from 50 to 195 mg/24h, without a definitive cutoff for clinical use. Al-Mait et al., comparing preeclampsia, chronic

hypertension and controls, found sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of 95, 85, 84 and 96% for a calciuria less than 175 mg/24h (30). Comparing the cases that become severe after exam collections, their calciuria levels were from 50 mg/24h to 137 mg/24h, values that may be predictors of the disease.

Serum concentration of uric acid drops during normal pregnancy as a consequence of increased glomerular filtration rate and reduced proximal tubular reabsorption (31). In preeclampsia, serum acid concentration is increased mainly as a consequence of reduced renal clearance, with increased reabsorption. Despite this fact, any difference appeared in 24h urine uric acid in our study. The hiperuricemia is a common finding in preeclampsia from early pregnancy, being a key clinical feature of preeclampsia. Higher levels correlate with significant maternal and fetal morbidity and mortality (32), but is not considered to be a predictor of the disease (33) and some authors do not consider it to be a predictor of severity (34). Hiperuricemia is associated with hypertension, renal disease and adverse cardiovascular outcomes in hypertensive pregnancies. Some authors hypothesize that an elevated concentration of uric acid in preeclamptic patients is not only a marker of disease severity, but contributes directly to the pathogenesis of the pathology (35). The ability to promote inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction will be related with its potential impact on placental development and function and maternal vascular health. In our study, severe preeclampsia showed uric acid levels higher than in mild preeclampsia, as seen in other works, probably being a marker for disease, similar to hypocalciuria.



In conclusion, hypocalciuria, as indicated in most papers, is higher in preeclampsia. It is not necessarily a diagnostic test, but an auxiliary exam to separate preeclampsia from chronic hypertension, with measurement below 167 mg/24h appearing before clinical manifestations, despite the exam collection had been done at home in some groups. Besides, it seems to be an important marker of disease severity, expected outcomes, especially when lower than or equal to 100 mg/24h, demonstrating the prognosis of the gestation in course.

## References

1. Lindheimer MD, Umans JG. Explaining and predicting preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355(10): 1056-8.
2. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365(9461): 785-99.
3. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. *Am Fam Physician* 2004; 70(12): 2317-24.
4. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 767-773.
5. Sibai BM, Abdela TN, Anderson GD. Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 571-6.
6. Hutchesson ACJ, Macintosh MC, Duncan SLB, Forrest ARW. Hypocalciuria and hypertension in pregnancy: a prospective study. *Clin Exp Hypertens* 1990; B9: 115-34.
7. Covi G, Corsato M, Paluani F, Marcolongo A, Minuz P, Lechi A. Reduced urinary excretion of calcium in pregnancy-induced hypertension: relationship to renal prostaglandin excretion. *Hypertension in Pregnancy* 1990; 9(2): 151-67.
8. Tolaymat A, Sanchez-Ramos L, Yergey AL, Vieira NE, Abrams AS, Edelstein P. Pathophysiology of hypocalciuria in preeclampsia: measurement of intestinal calcium absorption. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 239-43.

9. Bilgin T, Kutlu O, Kimya Y, Kuçukkomurcu S, Uncu G. Urin calcium excretion in preeclampsia. *T Klin Jineköl Obst* 2000; 10: 29-32.
10. Van Overloop B, Treisser A, Coumaros G, Schleiffer R, Gairard A. Decreased ionized calcium and increased parathyroid hormone in the serum of mild gestational hypertensive patients at the third trimester: a link between calcium metabolism and hypertension in pregnancy. *Hypertension in pregnancy* 1992; 11(2-3): 233-47.
11. Seely EW, Wood RJ, Brown EM, Graves SW. Lower serum ionized calcium and abnormal calciotropic hormone levels in preeclampsia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; 74: 1436-40.
12. Szmídt-Adjídé V, Vendittelli F, David S, Bredent-Bangou J, Janky E. Calciuria and preeclampsia: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125(2): 193-8.
13. McGrowder D, Williams A, Gordon L, Crawford T, Alexander-Lindo R, Irving R, Hamilton M, Fraser YTP. Hypocalciuria in preeclampsia and gestational hypertension due to decreased fractional excretion of calcium. *Arch Med Sci* 2009; 5(1): 80-85.
14. Halhali A, Diaz L, Avila E, Ariza AC, Garabedian M, Larrea F. Decreased fractional urinary calcium excretion and serum 1,25-dihydroxyvitamin D and IGF-I levels in preeclampsia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103(3-5): 803-6.
15. Frenkel Y, Barkai G, Mashiach S, Dolev E, Zimlichman R, Weiss M. Hypocalciuria of preeclampsia is independent of parathyroid hormone level. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 689-91.
16. Ramos JG, Martins-Costa SH, Vettorazzi J, Vettori DV, Louzado M, Dornelles MS, Bastos M. Calciuris levels in pregnant women with high blood pressure. *Revista HCPA* 2000; 20(2): 103-7.
17. Rodríguez JG, Avendano R, Inzunza B. Hypocalciuria in preeclampsia. *Ver Chil Obstet Ginecol* 1993; 58(6): 470-4.
18. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2: B161-7.
19. Report of National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S1-22.
20. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis and renal biopsy. In Brenner, BM. *The Kidney*, Philadelphia, WB Saunders, fifth edition, 1996: 1137-74.
21. Ramos JGL, Martins-Costa SH, Kessler JB, Costa CA, Barros E. Calciuria and preeclampsia. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1998; 31: 519-22.
22. Mandira D, Sudhir A, Mamtaz S. Urinary calcium levels in preeclampsia. *J Obstet Gynecol India* 2008; 58(4): 308-311.

23. Segovia BL, Vega IT, Villarreal EC, Licona NA. Hypocalciuria during pregnancy as a risk factor of preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2004; 72: 570-4.
24. Suarez VR, Trelles JG, Miyahira JM. Urinary calcium in asymptomatic primigravidas who later developed preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1996; 87(1): 79-82.
25. Sirohiwal D, Dahyla K, Khaneja N. Use of 24-hour urinary protein and calcium for prediction of preeclampsia. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009; 48(2): 113-5.
26. Ingec M, Nazik H, Kadanali S. Urinary calcium excretion in severe preeclampsia and eclampsia. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(1): 51-3.
27. Barton JR, Mercer BM, Sibai BM. The effect of nifedipine on urinary excretion of calcium in preeclampsia. *Am J Perinatol* 1997; 14(10): 609-12.
28. Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 365-75.
29. Sanchez-Ramos L, Jones D, Cullen MT. Urinary calcium as early marker for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 685-8.
30. Al-Mait AM, Petrulius AS, Amini SB, Mann LI. Hypocalciuria can differentiate preeclampsia from chronic hypertension in the third trimester. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 1993; 2(6): 300-4.
31. Jeyabalan A, Conrad KP. Renal function during normal pregnancy and preeclampsia. *Front Biosci* 2007; 12: 2425-37.
32. Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, HUBel CA, Markovic N, Ness RB, Powers RW. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 1263-1269.
33. Lam C, Lim K-H, Kang D-H, Karumanchi SA. Uric acid and preeclampsia. *Seminars in Nephrology* 2005; 25(1): 56-60.
34. Thangaratinam S, Ismail KMK, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS for TIPPS (Tests in Prediction of Preeclampsia Severity) review group. *RCOG* 2006; 113: 369-378.
35. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta* 2007; 29(S1): 67-72.

Table 1. Characteristics of the Population

Characteristics	Severe PE (n 14)	Mild PE (n 14)	CH (n 14)	NP (n 14)	p
Maternal age	26.42 ± 6.03 <sup>a</sup>	26.23 ± 5.03 <sup>b</sup>	33.06 ± 6.44 <sup>a,b,c</sup>	26.71 ± 6.34 <sup>c</sup>	0.008
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.36 ± 6.80	31.07 ± 3.57	32.07 ± 3.55	29.49 ± 4.59	0.536 (NS)
Fetal GA (weeks)	30.25 ± 3.43	32.54 ± 3.02 <sup>a</sup>	26.21 ± 6.40 <sup>a</sup>	29.05 ± 5.39	0.010
APM (mm Hg)	122.47 ± 15.18 <sup>a, b, c</sup>	106.26 ± 10.51 <sup>a, b</sup>	102.40 ± 8.77 <sup>a, c</sup>	80.93 ± 11.86 <sup>a, b, c</sup>	0.0001
Nullipara	9 (64.3%)	7 (53.8%)	2 (14.3%)	3 (21.42%)	0.01
PE history	3 (21.4%)	2 (15.4%)	4 (28.6%)	0 (0%)	0.709 (NS)

Quantitative variables for symmetrical distribution are expressed as mean ± standard deviation, compared by Anova one way and posterior Tukey

Categorical variables are expressed by n (%) and compared with Chi-square test

NS – not significant

PE – preeclampsia CH – chronic hypertension NP – normal pregnancy

BMI – body mass index GA – gestational age APM – arterial pressure mean

Table 2. Calciuria Levels

	Severe PE (n 14)	Mild PE (n 14)	CH (n 14)	NP (n 14)	p
24 hour urinary Calcium (mg)	81.5 <sup>a, b</sup> (3 – 164)	118 (8 – 564)	226 <sup>a</sup> (50 – 612)	272 <sup>b</sup> (60 – 489)	< 0.0001
P25	11.25	80	168	128	
P75	155.5	243	292	333	

Data expressed as median and minimum – maximum, 25-75 percentile, compared with Kruskal

– Wallis test, ranking for Anova one way and posterior Tukey

PE – preeclampsia CH – chronic hypertension NP – normal pregnancy

Table 3. Maternal Outcomes

Maternal Outcomes	Severe PE (n 14)	Mild PE (n 14)	p
Platelets (unid/mm <sup>3</sup> )	162500 ± 62500	182000 ± 38506	0.054(NS)
GOT (UI/L)	19 (11 – 68)	16 (12 – 62)	0.58 (NS)
LDH (UI/L)	478 ± 197.35	410 ± 92	0.270 (NS)
Creatinine (mg/dl)	0.62 (0.5 – 10)	0.54 (0.39 – 0.82)	0.033
Uric acid (mg/dl)	6.4 ± 1.81	5.0 ± 1.40	0.001

Quantitative variables with symmetrical distribution are expressed in mean ± SD calculated with test T Student, and variables with asymmetrical distribution were expressed with median and minimum – maximum calculated with Mann – Whitney Test

NS – not significant

PE – preeclampsia

GOT – glutamic oxalacetic transaminase

LDH – lactate dehydrogenase

Table 4. Perinatal Outcomes

Perinatal Outcomes	Severe PE (n 14)	Mild PE (n 14)	CH (n 14)	NP (n 14)	p
Cesarean section	12 (85.7%)	8 (61.5%)	6 (42.9%)	4 (28.6%)	0.016
Birth GA (weeks)	31.4 ± 3.5 <sup>a</sup>	33.9 ± 2.8 <sup>b</sup>	38.5 ± 1.17 <sup>a,b</sup>	38.5 ± 3.13 <sup>a,c</sup>	0.0001
NB weight (g)	1328 ± 603 <sup>a,b,c</sup>	2181 ± 910 <sup>a,b,c</sup>	3270 ± 265 <sup>a,b</sup>	3180 ± 700 <sup>a,c</sup>	0.0001
5 minute Apgar	7.07 ± 3.04 <sup>a,b,c</sup>	8.84 ± 0.98 <sup>a,b,c</sup>	9.5 ± 0.51 <sup>a,b</sup>	9.5 ± 0.51 <sup>a,c</sup>	0.0001
NIU admission	9 (64.28%)	8 (57.14%)	0 (0%)	1 (7.14%)	0.02

Quantitative variables are expressed in mean ± SD calculated with ANOVA one way, and

categorical variables are expressed in n (%) calculated with Qui-Square test

PE – preeclampsia CH – chronic hypertension NP – normal pregnancy

GA – gestational age NB – new born NIU – neonatal intensive unit

Table 5. Calciuria Stratification

Outcome	Group 1 (n 13)	Group 2 (n 18)	Group 3 (n 15)	Group 4 (n 10)	p
Cesarean	80% (12)	72.2% (13)	46.2%(6)	0% (0)	0.0001
Indication 1: Fetal distress	40% (6)	27.8% (5)	7.7% (1)	0% (0)	0.04
Indication 2: Placental abruption	13.3% (2)	22.2% (4)	7.7% (1)	0% (0)	0.04
Indication 3: Others	46.7% (7)	50% (9)	84.6% (11)	100% (10)	0.04
NIU admission	69.2% (9)	44.4% (8)	8.3% (1)	0% (0)	0.001
Serum uric acid (mg/dl)	6.9 ± 1.74 <sup>a</sup>	5.3 ± 1.05	4 ± 0.9	3.5 ± 0.7 <sup>a</sup>	0.004
24h urinary uric acid (mg/24h)	560 ± 172 <sup>a</sup>	638 ± 242 <sup>b</sup>	750 ± 185	967 ± 292 <sup>a,b</sup>	0.0001
GA birth (weeks)	31.9 ± 4.11 <sup>a,b,c,d</sup>	35.5 ± 3.78 <sup>a,b</sup>	37.36 ± 2.69 <sup>a,c</sup>	38.62 ± 1.58 <sup>a,d</sup>	0.0001
5 minute Apgar	9 (0-10) <sup>a</sup>	9 (1-10)	10 (7-10)	9 (9-10) <sup>a</sup>	0.0001
Birth weight (g)	1658 ± 958 <sup>a,c,d</sup>	2335 ± 992 <sup>b,d</sup>	3310 ± 900 <sup>a,c</sup>	3270 ± 270 <sup>a,b,d</sup>	0.0001

Quantitative variables are expressed in mean ± SD calculated with ANOVA one way, and categorical variables are expressed with n (%) calculated with Qui-Square test

Groups: group 1 calciuria 0 – 100 mg/24h

group 2 calciuria 101 – 200 mg/24h

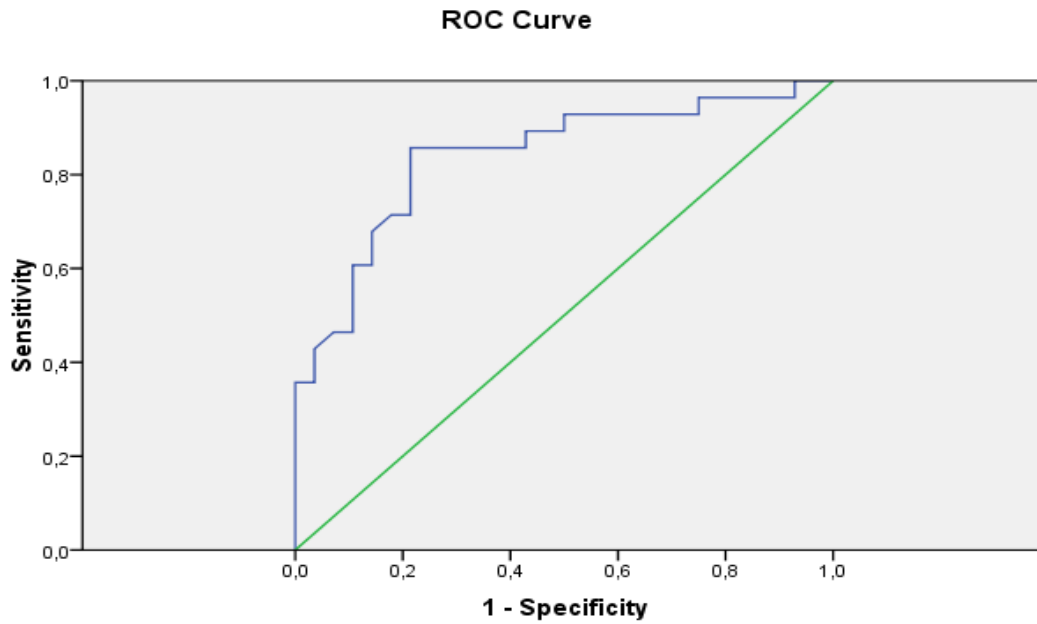
group 3 calciuria 201 – 300 mg/24h

group 4 calciuria 301 mg/24h or more

NIU – neonatal intensive unit GA – gestational age



Graph1. ROC Curve of 24 hour Calciuria for Preeclampsia Diagnosis

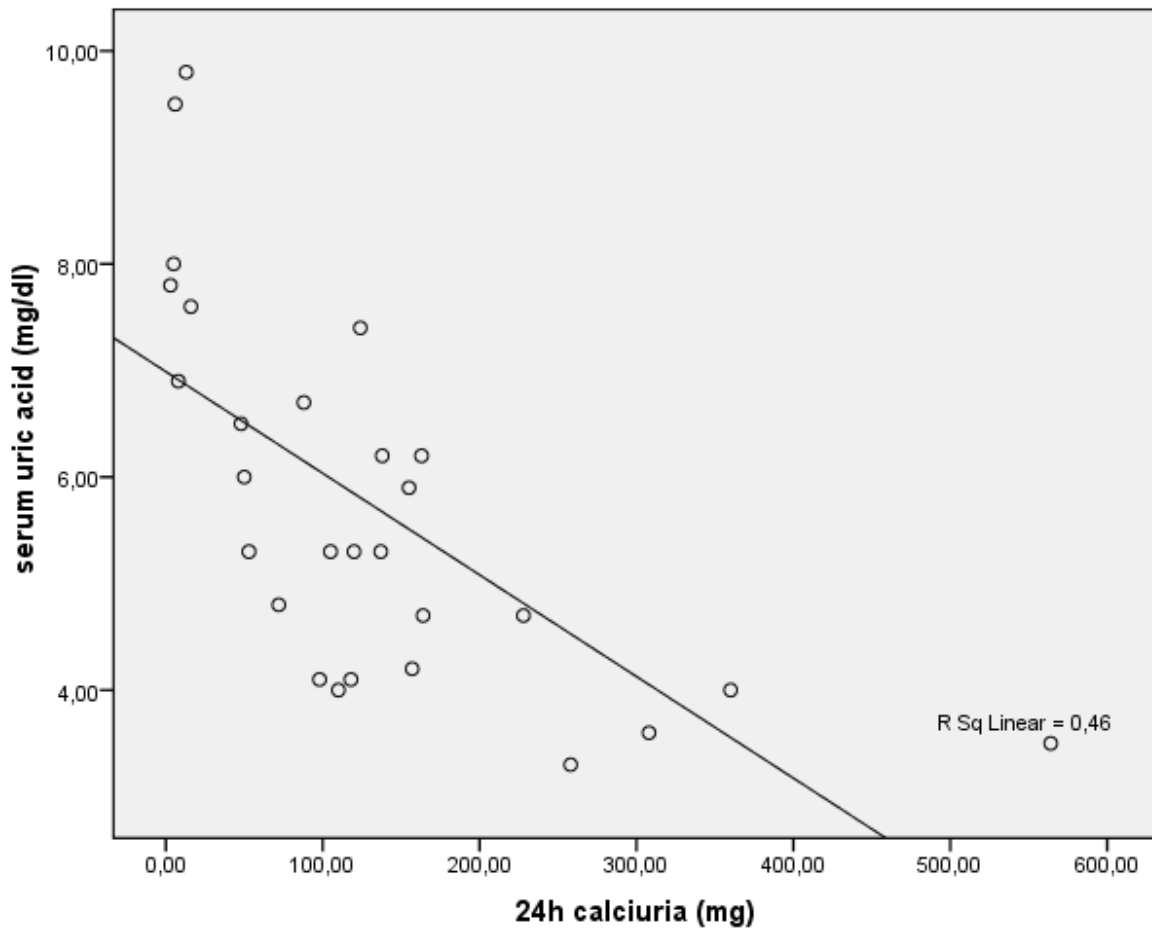


Diagonal segments are produced by ties.

area under the curve 0.813

P 0.0001

Graph 2. Calciuria and Serum Uric Acid Correlation



## ARTIGO 2

### **Calcium to Creatinine Ratio in Pregnancy – Induced Hypertension**

Rose Gasnier<sup>1</sup>, Edimárlei Gonsales Valério<sup>3</sup>, Janete Vettorazzi<sup>3</sup>, Sérgio Hofmeister Martins-Costa<sup>2,3</sup>, Elvino Guardão Barros<sup>1,3</sup>, José Geraldo Lopes Ramos<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, <sup>2</sup>Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, <sup>3</sup>Serviços de Ginecologia e Obstetrícia e <sup>4</sup>Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

This project was supported by Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Correspondence to:

Dra. Rose Gasnier

Rua Ramiro Barcelos, 2350/11º andar

900350 003 Porto Alegre, RS - Brazil

Tel. +55 51 21018117

E-mail: rosegas@terra.com.br

## **Abstract**

**Introduction:** Hypocalciuria has been correlated with preeclampsia. A calcium to creatinine ratio in urine spot sample is a more practical method for diagnosis and prognosis study for hypertension diseases than a 24 hour collection. The objective of the present paper is to compare this ratio among the groups and the correlation with the 24h measurement and preeclampsia diagnosis. **Methods:** Case control study including mild and severe preeclampsia, chronic hypertension and normal pregnancy with 14 patients in each group. **Results:** There were statistically significant differences between the groups when comparing severe preeclampsia and chronic hypertension, severe preeclampsia and normal pregnancy, and even mild and severe preeclampsia ( $p < 0.0001$ ). The calcium to creatinine ratio medians were 0.0108 mg/mg for severe preeclampsia, 0.05 mg/mg for mild preeclampsia, 0.14 mg/mg for chronic hypertension and 0.0995 mg/mg for normal pregnancy. The Spearman index between the ratio and 24h calciuria was 0.65 (high correlation). In a ROC (Receiver Operating Characteristic) Curve analysis, the best cutoff point was 0.053 mg/mg, with a sensitivity of 70% and a specificity of 85%. Analyzing the patients with a Doppler ultrasound, a high resistance index or notching presence in the uterine arteries seems to be related with a lower calcium to creatinine ratio. **Conclusions:** The calcium to creatinine ratio can safely estimate the 24h calciuria differentiating severe preeclampsia from mild preeclampsia, chronic hypertension and normal pregnancy.

**Key words:** pregnancy hypertension, preeclampsia, calciuria, hypocalciuria, calcium to creatinine ratio, high risk pregnancy.

## **Introduction**

Preeclampsia is a major complication in pregnancy and occurs in about 7-10% of all pregnant women (1). Several abnormalities of calcium metabolism have been described in women with this disease. Many authors have written about hypocalciuria in preeclampsia compared with normotensive (2, 3, 4, 5, 6, 7). Based on all this evidence, it has been suggested as a diagnostic test and prognosis evaluation for preeclampsia.

The clinical presentation appears in the late midtrimester as an advanced disease and a late manifestation of a process that has been present since the beginning of pregnancy. The tests reportedly used for early diagnosis of preeclampsia are, among others, Doppler ultrasound assessment of maternal and fetal circulation, uric acid concentration, and calciuria levels. Studies using measurements of 24-hour urinary calcium excretion have documented decreased excretion in women with preeclampsia or who developed the disease some time after collection.

Some authors have studied a calcium to creatinine ratio as a quick method of measuring calcium. Mc Growder et al found differences between the groups in the ratio measurements: decreased urinary calcium to creatinine ratio ( $0.17 \pm 0.03$ ) in preeclamptic women compared with normotensive women ( $0.45 \pm 0.08$ ) (8). This ratio is easy to measure and has been used as a test to predict preeclampsia, although some authors have contradicted this finding. The value of this urinary ratio in preeclamptic women was different according to other authors.

The aim of our study was to evaluate the relation between hypocalciuria and preeclampsia by comparing severe and mild preeclampsia, hypertensive and normotensive cases, analyzing the calcium to creatinine ratio and the correlation with 24 hour calciuria as a test for prognostic and diagnosis of preeclampsia.

## **Methods**

A case control study was performed in which the factor evaluated was the calciuria related with preeclampsia. The selected patients were women between 20 to 37 weeks of gestational age in the period between March, 2008 and November, 2009 separated into four groups: severe and mild preeclampsia, chronic hypertension, and normal pregnancies. The preeclampsia subjects were taken from the obstetric emergency at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, upon hospitalization. The groups of hypertensives were taken from the high risk pregnancy ambulatory at the same Hospital. The control group comprised normotensive patients with no history of preeclampsia or hypertension in previous pregnancies from the basic health unit. All the patients were selected at the same time, being monitored until the labor. The groups of chronic hypertension and normotensive controls collected the 24 hour urine pool at home, unlike the preeclampsia group that was hospitalized. All the patients collected a urine spot to be included in the calcium to creatinine ratio analysis.

The exclusion criteria for cases and controls were malnutrition, previous or gestational diabetes, renal diseases, previous significant proteinuria, superimposed

preeclampsia, continuous use of supplements with calcium or calcium channels blockers, major fetal malformations, intrauterine fetal death, multiple pregnancies.

The criteria used to diagnose diabetes followed the “Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus Recommendations”, based on routine screening with glucose fasting in prenatal care and 75g diagnostic glucose tolerance test, when required (9).

The criteria adopted for diagnosis (systolic arterial blood pressure  $\geq$  140 mmHg and/or diastolic arterial blood pressure  $\geq$  90 mmHg with  $\geq$  300mg/24 hour proteinuria) and the classification of preeclampsia as severe were those presented by the USA National High Blood Pressure Education Program Working Group (NHBPEP) in 2000 (10).

All the patients had to collect a 24 hour pool urine for analysis of protein, creatinine and calcium levels. In order to warrant adequate 24 h urine pooling, creatinine was assayed in the pool (24 h urine pools with less than 600 mg creatinine were discarded) (11). Besides, Doppler ultrasound exams with resistance indices of the arteries and notching presence were analyzed.

The study was approved by the Ethic Committee, and written informed consent was obtained from each patient before joining the study protocol.

Laboratory tests were performed at the Clinical Pathology Laboratories of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. To measure calcium levels in urine, auto analyzers of the Roche line (Hitachi 917 Roche) were used, following the

colorimetric method of cresolftalein reaction. Any likely interference was eliminated by using the EDTA. For creatinine quantification in urine the same auto analyzer was used with the Jaffée method without desproteinization.

To calculate the sample the Ramos and et al. study was used, in which the preeclampsia group showed a calciuria of  $82 \pm 15.1$  mg/24 hour and the control group showed a calciuria of  $317 \pm 86$  mg/24 hour (12), with 0.01 alpha and 0.90 beta risks, the number of patients in each group was 14.

The quantitative variables with asymmetrical distribution were described by the median, minimum and maximum, 25-75 percentile, and compared by the Kruskal – Wallis test. After that, ANOVA one way with Ranking values and posterior Tukey test for post-hoc were done. The results were analyzed by means of the Spearman correlation and ROC Curve. A regression model was used in one of the analyses. The adopted level of significance was 0.05. The data bank was built in Excel and the analyses with SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 16.0 programs.

## **Results**

The calcium to creatinine ratio showed a lower value in preeclamptic patients than in chronic hypertension and normal pregnancies, being also different between severe and mild preeclampsia, as seen in table 1, unlike the 24 hour measurement.



The correlation between 24 hour calciuria and the calcium to creatinine ratio showed a Spearman index of 0.65, which indicates a high correlation, as seen in graph 1.

The relationship between this ratio and the preeclampsia diagnosis, considering a 300 mg proteinuria, is demonstrated in graph 2. The ROC Curve demonstrates the concordance of sensitivity and specificity of the calcium to creatinine ratio and the preeclampsia diagnosis with an area under the curve of 0.792 (p 0.0001). The best cutoff point was 0.053 mg/mg, showing a sensitivity of 70% and a specificity of 85%, with positive and negative predictive values of 80% and 74%, respectively.

Comparing the Doppler indices with 24 hour calciuria and calcium to creatinine ratio with a normal distribution, and gestational age being controlled during the exam in a regression model, without difference between gestational age at calciuria collection and Doppler exam, a negative Pearson correlation of 0.535 between right uterine resistance index and the ratio (p 0.02) and a negative Pearson correlation of 0.456 between left uterine resistance index and the ratio (p 0.01) were found. Other Doppler parameters were not correlated. The values found as mean  $\pm$  standard deviation were: right uterine artery resistance index  $0.65 \pm 0.13$ , left uterine artery resistance index  $0.65 \pm 0.14$ , umbilical artery resistance index  $0.60 \pm 0.34$ , middle cerebral artery resistance index  $0.81 \pm 0.90$ . The gestational age mean was  $29.4 \pm 3.67$  weeks during Doppler exam and  $28.6 \pm 4.85$  weeks during calciuria collection. Among all patients, 31 had a Doppler ultrasound, with the following results analyzing notching in uterine arteries: 38.7% (n 12)

bilateral, 16.1% (n 5) right uterine artery, 16.1% (n 5) left uterine artery, 29% (n 9) without notching.

## **Discussion**

The purpose of our paper was to assess the relation between hypocalciuria, represented by the calcium to creatinine ratio in a urine spot, and preeclampsia. In this study we found that this ratio can differentiate between severe preeclampsia and chronic hypertension and severe preeclampsia and normal pregnancy, as well as separating severe and mild cases of preeclampsia, a factor that 24 hour calciuria is not able to do in our results.

The predictive diagnosis of preeclampsia and the differential diagnosis from other forms of hypertension can be difficult to attain at first clinical presentation, especially in the presence of proteinuria. The identification of markers has been the objective of many researchers. 24 hour calciuria has been an indicator of disease, but sometimes a fast exam or a quick test are required for monitoring high risk pregnancies: the calcium to creatinine ratio seems to be a good candidate for both cases.

Our observation is in agreement with other authors who suggested that these levels can serve as a diagnostic test for differentiating between the various forms of hypertension in pregnancy. Huikeshoven concluded that measuring urinary calcium excretion may be valuable to provide care to and study pregnant

patients with hypertensive disorders, and that 24-hour urinary calcium excretion can be estimated from a single voided urine sample (13).

Calcium to creatinine ratio in isolated urine is found to be significantly lower in the second trimester and is reported to be an effective marker in predicting preeclampsia. The determination of this rate in the first trimester is found to be of limited value for identifying patients with high risk of developing the disease (14). Sanchez-Ramos, in a prospective study, measured calciuria in the three gestational trimesters: the patients who later developed preeclampsia excreted less calcium than the others (15).

In our paper, there was no difference between chronic hypertension and controls. Frenkel et al., in turn, showed that the calcium to creatinine ratio was lowest in preeclampsia ( $0.049 \pm 0.03$ ), intermediate in chronic hypertensives ( $0.15 \pm 0.09$ ) and highest in normotensives ( $0.23 \pm 0.17$ ) (16). Hutchesson, comparing 138 patients in the third trimester, demonstrated a lower calciuria in preeclampsia compared with chronic hypertension and gestational hypertension, correlating these levels with renal dysfunction (17). Urinary calcium to creatinine ratio may be a useful potential screening test for preeclampsia. The contradictory results in some works may occur because of sample size, prevalence of preeclampsia, diagnosis criteria and population ethnicity in the papers.

The area under the curve in a ROC Curve, with the gold standard for diagnosis being 24h proteinuria, was 0.82 for protein to creatinine ratio and 0.55 for calcium to creatinine ratio (Ca/Cr), the latter not being significant, in Rizk's paper

(18), showing that is not a good test for diagnosis, but can be a good auxiliary test to differentiate the forms of hypertension, but no substitute for the protein/creatinine ratio. Nevertheless, the correlation of the Ca/Cr ratio and 24 hour calciuria seems to be, although powerful as in our paper, not as strong as the Pr/Cr ratio and 24 hour proteinuria.

Ozcan showed a ratio of  $0.0475 \pm 0.0260$  in preeclamptic patients, compared with who have a ratio of  $0.1466 \pm 0.1353$ . A cutoff value of 0.066 demonstrated sensitivity of 75%, specificity of 86%, positive and negative predictive values of 55% and 95% for preeclampsia diagnosis (19). Rodriguez et al. made a urine evaluation for calcium to creatinine rate in 88 pregnant women between 24-34 weeks: preeclampsia developed in 83% of patients with a ratio less than or equal to 0.04. Besides, 94% of patients with higher ratios remained normotensive until labor. A sensitivity of 70%, specificity of 95%, positive and negative values of 64% and 96% with a cutoff of 0.04 were found using the ROC curve (20).

Kazerooni et al measured this ratio in 102 pregnant patients between 20-24 gestational weeks: 94 remained normotensive and 8 developed preeclampsia. The values of the calcium to creatinine ratio were different between the groups:  $0.306 \pm 0.27$  for preeclampsia and  $0.52 \pm 0.3$  for normotensive patients. A ROC curve with a cutoff point of 0.229, showed sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of 75%, 77.7%, 20.7% and 97%, respectively (21). Mandira et al showed a progressive hypocalciuria in patients that became preeclamptic between

32 and 40 weeks of gestational age by analyzing 24h calciuria and calcium to creatinine ratio (22).

Despite these papers, Sauden et al does not recommend its use as a screening test for preeclampsia: the value of 0.10 showed a sensitivity of only 68% and specificity of 70%. The emergence of preeclampsia was preceded by 12 days with a low calcium to creatinine ratio (23). Smith-Adijé, in turn, concluded that the ratio did not produce any additional advantage compared to 24 hour calciuria (24). Raniollo et al, following up on 456 pregnant women between 20-30 gestational weeks did not find any significant difference in the calcium to creatinine ratio between the subjects who developed preeclampsia, gestational hypertension or those who remained normotensive ( $0.49 \pm 0.32$ ,  $0.57 \pm 0.41$ ,  $0.52 \pm 0.32$ ), with variations in calcium levels interpopulation and intrapopulation (25). Backer and Hackett found no significant predictive values (26). Suarez et al showed a significant difference in the calcium to creatinine ratio between the groups: 0.29 (0.26-0.32) and 0.23 (0.14-0.32) for normotensive and preeclamptic patients, respectively. The values found in the study showed relative risks for preeclampsia development when dosed between 17-20 weeks, were of 3.6 with 24 hour calciuria, 4.9 for urinary excretion of calcium (value divided for weight) and 3.1 for the analyzed ratio (27). Studies that included women with gestational hypertension reported a urine calcium excretion in this population similar to that of normal pregnant women (28, 29, 30).

Analyzing the correlation between 24 hour calciuria and the ratio in a urine spot, it could be considered that the calciuria levels vary during the day, which was

demonstrated not to occur in pregnant women with protein/creatinine urine (31). Some works that did not show favorable results collected urine in the morning. On other hand, the correlation between calciuria and preeclampsia diagnosis seems to concentrate in determined values, as in protein/creatinine ratio that lost their importance when proteinuria was above 1g or 2g for some authors (32, 33).

Doppler assessment of the uterine arteries in the second trimester can be used as a predictor for developing preeclampsia and fetal growth restriction. Most Doppler indices have poor predictive characteristics, varying with patients at risk and outcome severity. The presence of an early notch and the pulsatility indices of the uterine arteries are the best parameters of prediction in this exam (positive likelihood ratio 21 for high risk population) (34).

The absence or diminished trophoblastic invasion of uterine arteries is the earlier lesion of the disease, causing reduced placental perfusion appearing several weeks before high arterial pressure. The uterine arteries Doppler study, showing persisted notching after 23 weeks of gestational age, can identify a high resistance placental circulation (35). Pregnant women with a higher resistance index (above 0.55) and bilateral notching have a high risk of birth complications and therapeutic premature labor with a positive predictive value of 46% (36). Harrington et al studied bilateral notching for predicting preeclampsia, fetal growth restriction and placental abruption: they found a sensitivity of 81.2%, specificity of

97.1%, positive predictive value of 27%. The unilateral notch demonstrated sensitivity of 22.5% (37).

Preeclampsia patients and chronic hypertensive patients who had a Doppler exam were included for analysis. Some subjects did the test in the second trimester, such as screening, and others after that period to follow up on the disease. Since we had few exams with pulsatility indices, this parameter was excluded from the analysis. The resistance indices, which are predictors or indicatives of the disease, had a middle correlation with calciuria levels, while the umbilical artery and middle cerebral artery resistance indices, characterizing disease severity and fetal distress, showed no relationship, perhaps because of the reduced number of patients or because the hypocalciuria is actually not capable of separating those cases.

In conclusion, hypocalciuria, as demonstrated in most papers, is higher in preeclampsia, and an isolated urine spot can estimate this value, being helpful to diagnose hypertension diseases, despite the exam collection had been done at home in some groups. The cutoff point, however, still has to be stipulated, varying among the studies, as seen in table 2.

## References

1. Ray J, Vasishta K, Kaur S, Majumdar S, Sawhney H. Calcium metabolism in preeclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 66: 245-50.

2. Ingec M, Nazik H, Kadanali S. Urinary calcium excretion in severe preeclampsia and eclampsia. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(1):51-3.
3. Al-Mait AM, Petrucci AS, Amini SB, Mann LI. Hypocalciuria can differentiate preeclampsia from chronic hypertension in the third trimester. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 1993; 2(6): 300-4.
4. Segovia BL, Vega IT, Villarreal EC, Licona NA. Hypocalciuria during pregnancy as a risk factor of preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2004; 72: 570-4.
5. Sirohiwal D, Dahyla K, Khaneja N. Use of 24-hour urinary protein and calcium for prediction of preeclampsia. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009; 48(2): 113-5.
6. Halhali A, Diaz L, Avila E, Ariza AC, Garabedian M, Larrea F. Decreased fractional urinary calcium excretion and serum 1,25-dihydroxyvitamin D and IGF-I levels in preeclampsia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103(3-5): 803-6.
7. Ramos JG, Martins-Costa SH, Vettorazzi J, Vettori DV, Louzado M, Dornelles MS, Bastos M. Calciuria levels in pregnant women with high blood pressure. *Revista HCPA* 2000; 20(2): 103-7.
8. McGrowder D, Williams A, Gordon L, Crawford T, Alexander-Lindo R, Irving R, Hamilton M, Fraser YTP. Hypocalciuria in preeclampsia and gestational hypertension due to increased fractional excretion of calcium. *Arch Med Sci* 2009; 5(1): 80-5
9. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2: B161-7.
10. NHBPEWG. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(1): S1-S22.
11. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis and renal biopsy. In Brenner, BM. *The Kidney*, Philadelphia, WB SAunders, fifth edition, 1996: 1137-74.
12. Ramos JGL, Martins-Costa SH, Kessler JB, Costa CA, Barros E. Calciuria and preeclampsia. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1998; 31: 519-22.
13. Huikeshoven FJM, Zuijderhoudt FMJ. Hypocalciuria in hypertensive disorder in pregnancy and how to measure it. *Eur Journal of Obstet & Gynecol and Reproductive Biology* 1990; 36(1-2): 81-5.
14. Izumi A, Minakami H, Kuwata T, Sato I. Calcium to creatinine ratio in spot urine samples in early pregnancy and its relation to the development of preeclampsia. *Metabolism* 1997; 46: 1107-8.
15. Sanchez-Ramos L, Jones D, Cullen MT. Urinary calcium as early marker for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 685-8.



16. Frenkel Y, Barkai G, Mashiach S, Dolev E, Zimlichman R, Weiss M. Hypocalciuria of preeclampsia is independent of parathyroid hormone level. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 689-91.
17. Hutchesson ACJ, Macintosh MC, Duncan SLB, Forrest ARW. Hypocalciuria and hypertension in pregnancy: a prospective study. *Clin Exp Hypertens* 1990; B9:115-34.
18. Rizk DE, Agarwal MM, Phatan JY, Obineche EN. Predicting proteinuria in hypertensive pregnancies with urinary protein-creatinine or calcium-creatinine ratio. *J Perinatol* 2007; 27(5): 272-7.
19. Ozcan T, Kaleli B, Ozeren M, Turan C, Zorlu G. Urinary calcium to creatinine ratio for predicting preeclampsia. *Am J Perinatol* 1995; 12(5): 349-51.
20. Rodriguez JG, Avendano R, Inzunza B. Hypocalciuria in preeclampsia. *Chil Obstet Gynecol* 1993; 58(6): 470-4.
21. Kazerooni T, Hamze-Nejadi S. Calcium to creatinine ratio in a spot sample of urine for early prediction of preeclampsia. *International J of Gynecol & Obstet* 2003; 80(3): 279-83.
22. Mandira D, Sudhir A, Mamta S. Urinary calcium levels in preeclampsia. *J Obstet Gynecol India* 2008; 58(4): 308-11.
23. Saudan PJ, Shaw L, Brown MA. Urinary calcium / creatinine ratio as a predictor of preeclampsia. *Am J of Hypertension* 1998; 11: 839-43.
24. Szmidt-Adjidé V, Vendittelli F, David S, Bredent-Bangou J, Janky E. Calciuria and preeclampsia: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125(2): 193-8.
25. Raniolo E, Philipou G. Prediction of pregnancy-induced hypertension by means of the urinary calcium-creatinine ratio. *Med J Aust* 1993; 158(2): 98-100.
26. Baker PN, Hackett GA. The use urinary albumine/creatinine ratio and calcium/creatinine ratio as screening tests for pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1994; 83:745-9.
27. Suarez VR, Trelles JG, Miyahira JM. Urinary calcium in asymptomatic primigravidas who later developed preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1996; 87(1): 79-82.
28. Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH. Hypocalciuria in preeclampsia. *N Eng J Med* 1987; 316: 715-8.
29. Sanchez-Ramos L, Sandroni , Andres FJ, Kaunitz AM. Calcium excretion in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 510-3.
30. Graves SW, Wood RJ, Brown EM, et al. Calcium and calciotropic hormones in transient hypertension of pregnancy versus preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy* 1994; 12: 87-95.

31. Valerio EG, Muller AL, Martins-Costa SH, Ramos JGL. Variation in the urinary protein / creatinine ratio at different periods of the day in hypertensive pregnant women. *Hypertension in Pregnancy* 2005; 24: 213-21.
32. Boler L, Edward AZ, Gleicher N. Quantitation of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine samples. *Obstet Gynecol* 1987: 70-99.
33. Jaschevatzky OE, Rosenberg RP, Shalit A, Zonder HB, Grunstein S. Protein / creatinine ratio in random urine specimens for quantitation of proteinuria in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 604.
34. Cnossen JS, Morris RK, Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178(6): 701-11.
35. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(5): 441-9.
36. Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:339-45.
37. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of preeclampsia, placental abruption or delivery of small for gestational age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 182-8.

Table 1. 24h Calciuria and Calcium to Creatinine Ratio

	Severe PE (n 14)	Mild PE (n 14)	CH (n 14)	NP (n 14)	p
24h calciuria (mg)	81.5 (3-164) <sup>a,b</sup> P25 11.25 P75 155.5	118 (8-564) P25 80 P75 243	226 (101-612) <sup>a</sup> P25 168 P75 292	272 (60-489) <sup>b</sup> P25 128 P75 333	0.0001
Calcium to Creatinine Ratio (mg/mg)	0.0108 (0-0.14) <sup>a,b,c,d</sup> P25 0.0072 P75 0.0283	0.05 (0.01-0.36) <sup>a,b</sup> P25 0.02 P75 0.23	0.14 (0.02-0.38) <sup>a,c</sup> P25 0.065 P75 0.32	0.0995 (0.04-0.23) <sup>a,d</sup> P25 0.0703 P75 0.2025	0.0001

Data expressed as median, minimum – maximum and 25-75 percentile compared with Kruskal – Wallis test, ranking for Anova one way and posterior Tukey  
PE – preeclampsia CH – chronic hypertension NP – normal pregnancy

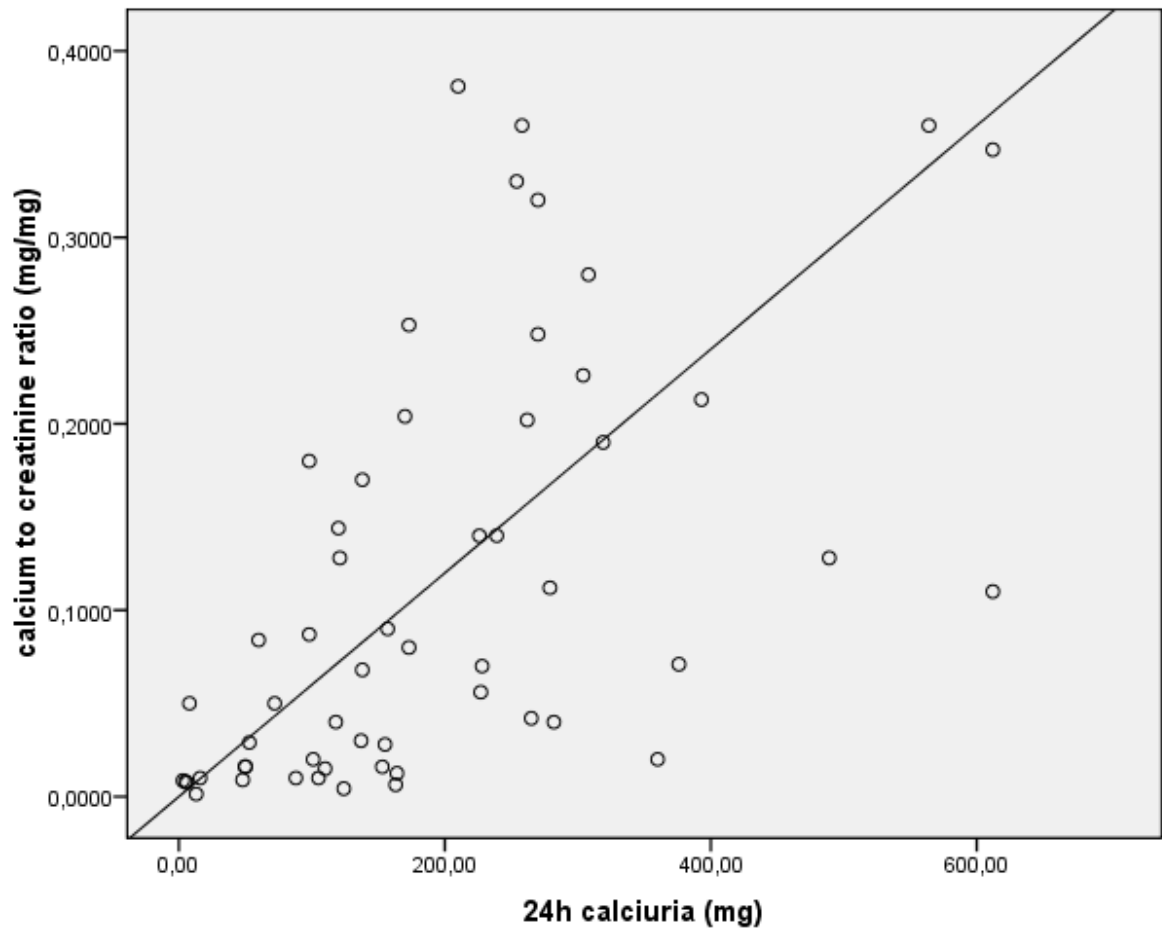
Table 2. Calcium to Creatinine Ratio in the Papers

Authors (year)	PE	CH	NP
Huikeshoven et al (1990)	0.03 ± 0.03	0.20 ± 0.18	0.44 ± 0.32
Frenkel et al (1991)	0.049 ± 0.03	0.15 ± 0.09	0.23 ± 0.17
Raniollo et al (1993)	0.049 ± 0.32		0.52 ± 0.32
Ozcan et al (1995)	0.047 ± 0.026		0.1466 ± 0.1353
Suarez et al (1996)	0.23 (0.14-0.32)		0.29 (0.26-0.32)
Kazerooni et al (2003)	0.306 ± 0.27		0.52 ± 0.3
Smith-Adijé et al (2006)	0.2 ± 0.2		0.6 ± 0.4
Mandira et al (2008)	0.12 ± 0.11		0.21 ± 0.10
McGrowder et al (2009)	0.17 ± 0.03		0.45 ± 0.08
<b>Gasnier et al</b>	<b>Severe PE</b> <b>0.0108 (0-0.14)</b> <b>Mild PE</b> <b>0.05 (0.01-0.36)</b>	<b>0.14 (0.02-0.38)</b>	<b>0.0995 (0.04-0.23)</b>

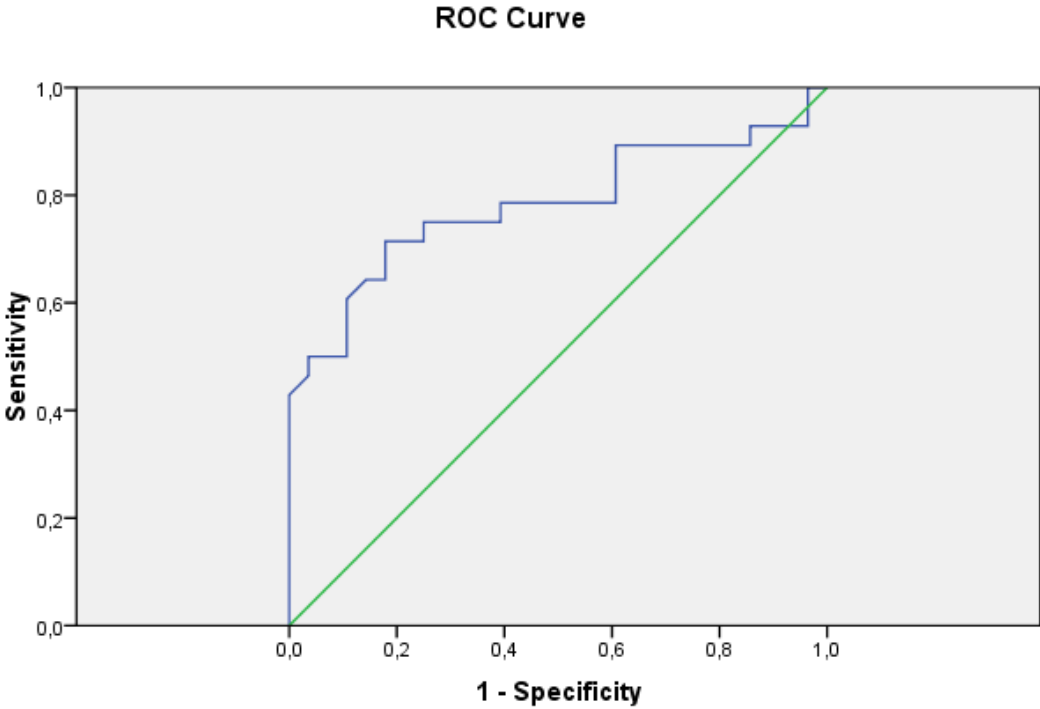
Data expressed as mean ± standard deviation for symmetrical distribution and median, minimum and maximum for asymmetrical distribution

PE – preeclampsia CH – chronic hypertension NP – normal pregnancy GH – gestational hypertension

Graph 1. Correlation of 24h Calciuria and Calcium to Creatinine Ratio



Graph 2. ROC Curve of Calcium to Creatinine Ratio for Preeclampsia Diagnosis



Diagonal segments are produced by ties.

Area under the curve 0.782  
P 0.0001

## CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os níveis de calciúria demonstraram hipocalciúria progressiva desde gestação normal até pré-eclâmpsia severa, sendo estatisticamente significativa a diferença entre pré-eclâmpsia grave e hipertensas crônicas e pré-eclâmpsia grave e normotensas. O melhor ponto de corte para calciúria de 24h foi de 167 mg/24h, com sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo de 85%, 75%, 80% e 84%, respectivamente.

A divisão das pacientes em estratos, pelo nível de calciúria, correlacionando-se os desfechos maternos e fetais, demonstrou maior prevalência de cesárea, descolamento prematuro de placenta, condição fetal não tranquilizadora, admissão em UTI neonatal, hiperuricemia, uricosúria, menor idade gestacional ao nascimento, menor peso ao nascimento e menor Apgar no quinto minuto ao nascimento com níveis menores de calciúria.

A relação cálcio/creatinina em amostra demonstrou ser menor em pacientes com pré-eclâmpsia, comparadas com hipertensas crônicas e controles, diferenciando também pré-eclâmpsia grave e leve. A correlação entre a relação urinária estudada e a calciúria medida em 24 horas demonstrou ser alta, representada por índice de Spearman de 0.65. Para diagnóstico de pré-eclâmpsia, o melhor ponto de corte foi 0.053 mg/mg, com sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo de 70%, 85%, 80% e 74%, respectivamente. Os índices de resistência das artérias uterinas, avaliadas ao exame Doppler, demonstraram correlação negativa com a relação cálcio/creatinina.

## **ANEXO 1**

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

#### **Grupo Casos**

Gostaríamos de convidá-la para participar do estudo: Calciúria e Doença Hipertensiva Específica da Gestação.

##### 1) Justificativa e objetivo

Gestantes com pressão elevada podem apresentar uma doença conhecida como pré-eclâmpsia, o que leva a riscos para à saúde da gestante e do feto. Nestes casos, medidas especiais são tomadas para diminuir os riscos. Este trabalho procura identificar alguns fatores relacionados com a doença para melhor compreendê-la e tratá-la. Para isso, precisamos avaliar pacientes com pressão alta e comparar com os exames de pacientes com pressão adequada.

##### 2) Procedimentos que serão utilizados

Inicialmente faremos uma entrevista para coletar alguns dados, como a história obstétrica prévia e doenças anteriores (ver ficha anexa). Serão verificados seu peso e altura. Será coletado sangue para algumas dosagens, que são analisadas em todas gestantes hipertensas. Da mesma forma, será coletada urina de 24 horas para análise da quantidade de proteínas, creatinina, cálcio, sódio e ácido úrico na amostra.

##### 3) Desconfortos e potenciais prejuízos



O desconforto da coleta de sangue e urina (que sempre que possível será feita juntamente com os demais exames obrigatórios de pré-natal e/ou exames do atendimento na urgência).

#### 4) Benefícios

A sua participação neste estudo poderá contribuir no aumento de conhecimentos sobre esta doença.

Pelo presente termo de consentimento livre e esclarecido, declaro que fui informada, de forma clara e detalhada, dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos aos quais serei submetida, dos desconfortos e benefícios do presente projeto de pesquisa.

Fui igualmente informada da garantia de receber respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida sobre os procedimentos, riscos e benefícios. Tenho consentimento de deixar de participar, a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo à continuação do meu tratamento, e da segurança de que não serei identificada e que se manterá o caráter confidencial das informações.

Porto Alegre,

---

(Nome e assinatura do paciente ou responsável legal)

---

(Pesquisador – Rose Gasnier) Telefone para contato: 99891619

---

(Pesquisador responsável – José Geraldo L. Ramos) Telefone: 21018117

## **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **Grupo Controle**

Gostaríamos de convidá-la para participar do estudo: Calciúria e Doença Hipertensiva Específica da Gestação.

#### 1) Justificativa e objetivo

Gestantes com pressão elevada podem apresentar uma doença conhecida como pré-eclâmpsia, o que leva a riscos para a saúde da gestante e do feto. Nestes casos, medidas especiais são tomadas para diminuir os riscos. Este trabalho procura identificar alguns fatores relacionados com a doença para melhor compreendê-la e tratá-la. Para isso, precisamos avaliar pacientes com pressão alta e comparar com os exames de pacientes com pressão adequada.

#### 2) Procedimentos que serão utilizados

Inicialmente faremos uma entrevista para coletar alguns dados, como a história obstétrica prévia e doenças anteriores (ver ficha anexa). Serão verificados seu peso e altura. Será coletado sangue para algumas dosagens, que são analisadas em todas gestantes hipertensas. Da mesma forma, será coletada urina de 24 horas para análise da quantidade de proteínas, creatinina, cálcio, sódio e ácido úrico na amostra.

#### 3) Desconfortos e potenciais prejuízos

O desconforto da coleta de sangue e urina (que sempre que possível será feita juntamente com os demais exames obrigatórios de pré-natal e/ou exames do atendimento na urgência).

#### 4) Benefícios

A sua participação neste estudo poderá contribuir no aumento de conhecimentos sobre esta doença.

Pelo presente termo de consentimento livre e esclarecido, declaro que fui informada, de forma clara e detalhada, dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos aos quais serei submetida, dos desconfortos e benefícios do presente projeto de pesquisa.

Fui igualmente informada da garantia de receber respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida sobre os procedimentos, riscos e benefícios. Tenho consentimento de deixar de participar, a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo à continuação do meu tratamento, e da segurança de que não serei identificada e que se manterá o caráter confidencial das informações.

Porto Alegre,

---

(Nome e assinatura do paciente ou responsável legal)

---

(Pesquisador – Rose Gasnier) Telefone para contato: 99891619

---

(Pesquisador responsável – José Geraldo L. Ramos) Telefone: 21018117

## Anexo 2 Instrumento de Pesquisa

Dados maternos:

Nome:

Prontuário:

Data:

Idade materna:

Idade gestacional:

Peso:

Altura:

IMC:

PAM:

História obstétrica:

Evolução obstétrica atual:

Medicações utilizadas:

Proteínas urina 24h:

Creatinina urina 24h:

Cálcio urina 24h:

Ácido úrico urina 24h:

Relação cálcio/creatinina:

Relação proteínas/creatinina:

Exames de gravidade (nos casos):

Plaquetas:

TGO:

LDH:

Ácido úrico:

Creatinina:

Critério de gravidade da pré-eclâmpsia:

Doppler:

Dados fetais:

Prontuário:

Data nascimento:

Idade gestacional:

Peso:

Internação em CTI neonatal:

Apgar quinto minuto:

## **ANEXO 3**

### **FONTES DE FINANCIAMENTO**

Os gastos com impressos, cópias, disquetes, CDs serão pagos com recursos próprios ou utilizadas cotas de direito pessoal dos autores do trabalho junto ao Centro de Estudos do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia (CESGO).

Os custeios dos exames serão solicitados junto ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE).



