

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas

Variação da razão proteinúria/creatininúria em gestantes com hipertensão arterial
em momentos diferentes do dia

Edimárlei Gonsales Valério

Orientador: José Geraldo Lopes Ramos

Dissertação de Mestrado

2005

Há que se escrever muito
para parecer que se escreveu
“de primeira”.

Mário Quintana

Aos meus pais,
pelo apoio irrestrito

Agradecimentos

Ao Dr José Geraldo Lopes Ramos, pela oportunidade de realizar este trabalho, exemplo profissional e de retidão de caráter;

Ao Dr Sérgio Martins-Costa, pela acolhida afetuosa na equipe;

Ao Dr Henrique Sarubbi Fillmann, por tudo que representou e representa na minha vida;

À Dra Ana Lúcia Letti Müller, amiga que me faz acreditar que a humanidade tem solução;

À Dra Daniela Vanessa Vettori, pelo afeto e respeito, que retribuo na mesma intensidade;

À Dra Adriana Prato Schmidt, pelo estímulo e carinho;

Aos colegas do Centro Obstétrico, em especial à Dra Terezinha Zanella, pela colaboração e apoio na realização das coletas deste trabalho.

Às enfermeiras e técnicas de enfermagem do Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas, que, sem a ajuda incansável, este trabalho não teria sido possível.

Aos professores e colaboradores do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, por tornar possível a realização deste mestrado.

SUMÁRIO

Lista de símbolos e abreviaturas.....	06
Introdução.....	07
Revisão da literatura.....	10
1. Doença hipertensiva na gestação.....	10
1.1 Definições e classificação.....	10
1.2 Diagnóstico da hipertensão arterial na gestação.....	12
1.3 Diagnóstico de proteinúria significativa na gestação.....	13
1.3.1 Considerações Gerais.....	13
1.3.2 Medida de proteinúria em coleta de 24 horas.....	14
1.3.3 Medida de proteinúria em amostra urinária com fita reagente.....	15
1.3.4 Medida de proteinúria em amostra urinária pela razão proteinúria/creatininúria	16
1.3.5 Outras medidas.....	19
Objetivos.....	21
Referências Bibliográficas.....	22
Artigo Original – em português.....	27
Artigo Original – em inglês.....	47
Anexo 1: Termo de Consentimento Informado.....	62
Anexo 2: Ficha dos dados coletados.....	64
Anexo 3: Fontes de financiamento.....	65

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ASSHP	Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
Cols	colegas
DP	desvio padrão
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
g	gramas
h	horas
HAS	hipertensão arterial sistêmica
IC	intervalo de confiança
mg	miligrama
mg/dl	miligrama por decilitro
ml	mililitro
mmHg	milímetros de mercúrio
μ	média
NHBPEP	National High Blood Pressure Education Program Working Group
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	odds ratio
r	índice de correlação de Pearson
RAC	relação albuminúria/creatininúria
ROC	Receiver-Operator Characteristic Curve
RPC	razão proteinúria / creatininúria
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) incide em cerca de 10% das gestações, sendo uma das principais causas de morbimortalidade materna e perinatal. Nos dias atuais verifica-se ainda em nosso meio o importante papel da hipertensão arterial no determinismo das mortes maternas (Sass, 1995). No estado do Rio Grande do Sul, assim como também no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a síndrome hipertensiva está entre as causas mais freqüentes de óbito materno (Martins-Costa, 2001).

A hipertensão na gestação está associada com desfechos adversos tanto para o feto quanto para a gestante (Wagner, 2004). Quando se sobrepõe proteinúria significativa ($\geq 300\text{mg}/24\text{h}$), 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).

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 multi-sistêmica) 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 freqüentes 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 tiveram partos pré-termo (15,5% tiveram seus partos 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 freqüente nas mulheres com uma “+” de proteinúria (41,7%) do que com proteinúria 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, e necessidade de correto diagnóstico desta.

Apesar da análise da proteinúria com fita reagente ser o teste de rastreamento mais usado para o diagnóstico de pré-eclâmpsia, após a medida da pressão arterial (Bell, 1999), seu uso vem sendo largamente questionado na literatura (Meyer,1994; Bell,1999; Halligan,1999; Phelan, 2004). 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 um adequado repouso durante a coleta. Além disso, muitas vezes necessita-se de um diagnóstico rápido, devido à gravidade do quadro clínico ou a hipertensão ser diagnosticada em paciente que chega em trabalho de parto, não podendo aguardar 24 horas. Nestes casos, um método de diagnóstico rápido pode ajudar o médico assistente decidir pelo uso ou não de sulfato de magnésio para prevenção de convulsões.

A razão proteinúria/creatininúria (RPC) surgiu como um método eficiente, rápido e facilmente executável no diagnóstico de pré-eclâmpsia (Ramos, 1999; Rodriguez-Thompson, 2001; Yamasmith, 2003; Neithardt, 2002; Blackburn, 2004) e apresenta excelentes índices de correlação com a proteinúria de 24 horas.

Um questionamento que vem sendo levantado é se a coleta randomizada da amostra urinária para relação proteinúria/creatininúria é adequada ou se existe um período do dia em que ela se mostraria mais fidedigna (correlacionando com a proteinúria de 24h). Shaw e cols (1983) assim como Ginsberg e cols (1983) realizaram estudos em pacientes não gestantes com proteinúria, observando que a relação proteinúria/creatininúria coletada pela manhã foi menos sensível, mas igualmente específica. Em 1991, Misiani demonstrou maior excreção de albumina durante o dia em mulheres não grávidas e puérperas. Em primíparas normotensas e nas com pré-eclâmpsia esta variação foi significativamente menor. Estes

achados levam a crer que a excreção de proteínas na urina nas gestantes, normotensas ou hipertensas, não varia ao longo das 24 horas como nas não grávidas.

REVISÃO DA LITERATURA

1. Doença hipertensiva na gestação

1.1. Definições e classificação

Conceitua-se por uma pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg ou pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg. Pode ser crônica (percebida antes da vigésima semana da gravidez) ou específica da gravidez (pré-eclâmpsia/eclâmpsia). Esta última manifesta-se, em geral, após a vigésima semana da gestação (exceto nos casos de mola hidatidiforme e hidropsia), associada a proteinúria significativa (igual ou maior a 300mg em urina de 24 horas). 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), assim como Brown (Brown, 2000) revisaram os sistemas classificatórios, sendo suas recomendações adotadas pela Internacional Society for the study of Hypertension in Pregnancy no 12º Congresso Mundial em 2000 e pela Australasian Society Consensus Statement.

A pré-eclâmpsia define-se 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:

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

- Pressão diastólica ≥ 110 mmHg ou pressão sistólica ≥ 160 mmHg

- Aumento da creatinina sérica

- Disfunção hepática (aumento das enzimas)

- Sinais de hemólise microangiopática

- Plaquetopenia

- Cefaléia ou distúrbios visuais

- Dor epigástrica persistente

A eclâmpsia é a ocorrência de convulsões em uma gestante com pré-eclâmpsia que não podem ser atribuídas a outras causas (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 da 20ª semana ou se aparece tardiamente na gestação, não desaparece no pós-parto (sem limitação de tempo).

Na pré-eclâmpsia superposta à hipertensão arterial crônica ocorre surgimento de proteinúria ≥ 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

- Trombocitopenia

- Aumento das enzimas hepáticas

Na hipertensão arterial gestacional, a hipertensão é detectada após a 20ª semana 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 multi-sistêmico da pré-eclâmpsia, oferecendo maior sensibilidade no diagnóstico. Porém, 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 utilização de critério mais restritivo onde a proteinúria é obrigatória. Contudo, 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 ≥ 90 mmHg e/ou pressão sistólica ≥ 140 mmHg. Tanto a Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ASSHP) como o USA National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) não reconhecem mais, como diagnóstico de hipertensão, o aumento de 30mmHg na pressão arterial sistólica ou o aumento de 15mmHg na pressão diastólica, com valores absolutos abaixo de 140/90mmHg. 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 ≥ 30 mmHg na pressão sistólica e/ou ≥ 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 150mg 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 300mg em 24 horas (Dunlop e Davison, 1987).

Na pré-eclâmpsia, a taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal estão diminuídos em relação as gestantes híginas (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 endoteliose capilar glomerular é a lesão característica da pré-eclâmpsia e a sua identificação dá-se através de biópsia renal (Fisher, 1981). Embora a endoteliose capilar glomerular seja lesão característica da pré-eclâmpsia, não é patognomônica, pois Strevens e cols. realizaram estudo caso controle onde verificaram que a endoteliose glomerular também ocorreu em algumas gestantes normotensas, apesar de ser em grau menor (Strevens, 2003; Sass, 2004). A proteinúria corresponde, principalmente, a proteínas de alto peso molecular, especialmente a albumina (Alvarez, 1970). 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 modificação da posição deitada lateral para supina causa modificações fisiológicas importantes na função renal (o manejo renal de sódio, água e ácido úrico são alterados), os quais podem simular uma pré-eclâmpsia; porém esta mudança postural não altera a excreção de proteína na urina. Já a fração de albumina excretada foi aumentada quando da realização de exercícios em gestantes com pré-eclâmpsia (Toback, 1970).

Cabe lembrar que 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, nefropatia lúpica ou nefrosclerose devido à hipertensão arterial sistêmica –HAS).

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 $\geq 300\text{mg}$ em coleta de 24 horas. Essa normalmente correlaciona-se com dosagem \geq

30mg/dl em amostra urinária (ou uma “+” na fita reagente) em pacientes sem infecção urinária (NHBPEP, 2000; Chappel, 1999). Contudo pode apresentar erros significativos na coleta da urina, especialmente em pacientes ambulatoriais. Para se estimar se a urina foi adequadamente coletada, pode-se medir a creatininúria em urina de 24 horas.

1.3.3 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). É realizado em amostra isolada de urina. O resultado da proteinúria pode ser dado em cruces: 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 1500ml de urina, apresentará uma concentração de 20 mg/dl e, por isto poderá não ser detectada com a fita reagente. O teste também é insensível a proteínas de cadeias leves.

Uma 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 300mg) 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 predizer proteinúria significativa, porém 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, encontrou 66% de falsos negativos com resultado de traços de proteínas ou negativo na fita reagente. Kieler e cols (2003) corroboram estes achados.

Recentemente, 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 ($p=0,001$). 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).

1.3.4 Medida de proteinúria em amostra urinária pela razão proteinúria/creatininúria

Para avaliação fidedigna da proteinúria pode-se usar a medida na urina de 24 horas ou a razão proteinúria / creatininúria em amostra (RPC) (Ramos, 1999; Rodriguez-Thompson, 2001; Yamasmit, 2003; Neithardt, 2002; Blackburn, 2004).

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.

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 ≥ 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 300mg em 24 horas. Todos casos de falsos negativos tinham proteinúria limítrofe ou leve, nenhum com valores superiores à 380mg/24h. Colocam que 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, colocam que podem não representar verdadeiros falsos positivos devido ao fato que a proteinúria de 24 horas está mais sujeita a valores subestimados por coleta incompleta .

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 $\geq 300\text{mg}/24\text{h}$ 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 $> 300\text{mg}$.

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 a 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).

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 é maior que 1g. Já Jaschevatzky e cols (1990) relatam este fato quando a proteinúria em 24 horas é maior que 2g.

Em uma revisão sistemática de 11 artigos (1987-2003), Cote 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.

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.

Um questionamento levantado em alguns estudos é sobre o momento da coleta da amostra de urina ao longo do dia. Shaw e cols (1983) avaliaram o índice proteinúria / creatininúria em amostra isolada de urina aleatória e proteinúria de 24 horas em pacientes ambulatoriais, não grávidas, com doença renal e controles normais. Verificaram que a sensibilidade da razão proteinúria / creatininúria realizada pela manhã foi menor, porém a especificidade foi igual ao do teste em amostra aleatória de urina. Ginsberg e cols (1983), com uma amostra de pacientes com as mesmas características, também correlacionaram coeficientes menores quando a amostra é coletada durante a noite ou na primeira urina da manhã, comparando com amostras coletadas durante o dia. Esses autores sugerem um componente ortostático para explicar a diferença.

Misiani e cols (1991) demonstraram, em estudo controlado, que em mulheres não grávidas e puérperas há maior excreção de albumina na urina durante o dia. Em primigrávidas normotensas esta variação é significativamente menor e, em pacientes com pré-eclâmpsia, embora o número de pacientes fosse pequeno, não houve variação significativa na excreção de albumina na urina com relação às gestantes normotensas.

1.3.5. Outras medidas

Considera-se também proteinúria significativa à constatação de 1,0 grama 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. Concluiu 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 ≥ 300 mg até 5g ($r = 0,82$; $p < 0,001$) e com proteinúria ≥ 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 300mg e 5g ($r = 0,84$; $p < 0,001$) e com proteinúria de 24 horas > 5 g ($r = 0,95$; $p = 0,003$).

OBJETIVOS

Este estudo propõe-se avaliar a razão proteína/creatinina, em amostra urinária de gestantes com hipertensão arterial, sob os seguintes aspectos:

- 1) Estabelecer se a razão proteinúria/creatininúria apresenta variação significativa em diferentes períodos do dia.
- 2) Caso haja diferença, verificar qual(is) o(s) período(s) do dia mais fidedigno(s) para a coleta, correlacionando com a proteinúria de 24 horas.
- 3) Estabelecer se a primeira coleta (quando a paciente chega para atendimento, independente do momento do dia) correlaciona-se, com a mesma precisão, com a proteinúria de 24 horas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adelberg AM, Miller J, Doerzbacher M, Lamber 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.
2. Agarwal R, Panesar A, Lewis RR. Dipstick proteinuria: can it guide hypertension management? *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(6): 1190-5.
3. Alvarez RR. Hypertensive Disorders in Pregnancy: Toxemias of Pregnancy, preeclampsia, Eclampsia. In: Alvarez, RR. *The Kidney in Pregnancy*. New York, Wiley, 1º ed., 1976, pags: 113-132.
4. 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 (Suppl1): 37.
5. Bell SC, Halligan AWF, Martin A, Ashmore J, Shennan AH, Lambert PC, Taylor DJ. The role of observer error in antenatal dipstick proteinuria analysis. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999; 106: 1177-1180.
6. Bell SC, Halligan AWF, Martin A, Ashmore J, Shennan AH, de Swiet M, Taylor DJ. The diagnosis of pre-eclampsia: effect of alternative methods for the detection of proteinuria. *Hypertension Preg* 1997; 16: 138.
7. Boler L, Edward AZ, Gleicher N. Quantitation of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine samples. *Obstet Ginecol* 1987; 70:99.
8. 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.
9. 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.

10. Cote AM, Brown M, Halsted AC, Daldelszen vP, 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 (suppl1): 36.
11. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III, Hauth JC, Wenstron KD. Hypertensive Disorders in Pregnancy. In: Cunningham et al, *Williams Obstetrics* 21st ed, McGraw-Hill Companies, 2001; p 567-618.
12. Dunlop D, Davison JM. Renal haemodynamics and tubular function in human pregnancy. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol*, 1987; 1:769-788.
13. Fisher KA et al. Hypertension in pregnancy. Clinical pathological correlations and late prognosis. *Medicine* 1981; v.60, p 267.
14. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309: 1543-46.
15. 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 Matern Fetal Neonatal Med*. 2003 Oct; 14(4): 233-6.
16. Halligan AWF, Bell SC, Taylor DJ. Dipstick proteinuria: caveat emptor. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999; 106: 1113-1115.
17. Hayashi M, Ueda Y, Hoshimoto K, Ota Y, Fukasawa I, Sumori K, Kaneko I, Abe S, Uno M, Ohkura T, Inaba N. Changes in urinary excretion of six biochemical parameters in normotensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(2): 392-400.
18. 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.
19. Kieler H, Zettergren T, Svensson H, Dickman PW, Larsson A. Assessing urinary albumin excretion in pre-eclamptic women: Wich sample to use? *BJOG*. 2003 Jan; 110(1): 12-7.

20. 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.
21. 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 4° ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2001. p 377-96.
22. Maxwell et all. Error in blood pressure measurement due to incorrect cuff size in obese patients. Lancet 1982; ii: 33-36.
23. 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: 137-141.
24. Misiani R, Marchesi D, Tiraboschi G, Gualandris L, Pagni R, Goglio A, Amuso G, Muratore D, Bertuletti P, Massazza M. Urinary albumin excretion in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. Nephron 1991; 59: 416-22.
25. Neithardt AB, Dooley SL, Borensztajn J. Prediction of 24-hour protein excretion in pregnancy with a single voided urine protein-to-creatinine ratio. Am J Obstet Gynecol 2002 may; 186: 883-886.
26. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106:767-773.
27. Oliveira LG, Sass N, Camano L, Moura LAR, Bergamin CS. Alterações Glomerulares na Pré-eclâmpsia – Uma revisão histórica. Femina 2004, 32(10): 865-70.
28. Phelan LK, Brown MA, Davis GK, Mangos G. A Prospective Study of Impact of Automated Dipstick Urinalysis on the Diagnosis of Preeclampsia. Hypertens Pregnancy 2004; 23(2): 135-142.
29. Ramos JG, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YLS, Barros EG. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. Hypertens Pregnancy 1999; 18(13): 209-218.
30. Rinehart BK, Terrone DA, Larmon JE, Perry KJ, Martin RW, Martin JN. A 12 hours urine collection accurately assesses proteinuria in the hospitalized hipertensive gravid. J Perinatol 1999; 19(Pt 1): 556-558.

31. Report of National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol*, 2000; 183: S1-S2.
32. 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.
33. 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. *Hypertens in Pregnancy* 2004; 23 (suppl1): 36.
34. Sasaki M, Pugia MJ, Parker DR, Kuromoto K, Furpkawa I, Konishi I. Measurement of albumin content of urinary protein using dipsticks. *J Clin Lab Anal* 1999; 13(5):246-250.
35. Sass N. Análise da mortalidade materna decorrente da hipertensão arterial (Tese de Doutorado – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina). São Paulo, 1995.
36. Saudan PJ, Brown MA, Farrel T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1159-1164.
37. Shaarawy M, Salem ME. The clinical value of microtransferrinuria and microalbuminuria in the prediction of pre-eclampsia. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39(1): 29-34.
38. Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson JD. Protein Creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *Br Med J* 1983; 287: 929-32.
39. Sibai BM, Abdela TN, Anderson GD. Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 571-576.
40. Strevens H, Wide-Swenson D, Hansen A, Horn T, Ingemarsson I, Larsen S, Willner J, Olsen S. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG* 2003 Sep;110(9) 831-6.
41. Toback FG, Hall PW, Lindheimer MD. Effect of Posture on Urinary Protein patterns in Nonpregnant, Pregnant, and Toxemic Women. *Obstet Gynecol* 1970; 35(5): 765-68.
42. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. *Am Fam Physician* 2004; 70(12): 2317-24.

43. 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 Jan;86(1): 69-73.

Variação da razão proteinúria / creatininúria em gestantes com hipertensão arterial em momentos diferentes do dia

Edimárlei Gonsales Valério; José Geraldo Lopes Ramos; Sérgio H. Martins-Costa e Ana Lúcia Letti Müller

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina – UFRGS, Brasil

Resumo

Objetivos: Avaliar a razão proteína/creatinina em amostra urinária de gestantes hipertensas sob os seguintes aspectos: 1) se o índice apresenta variação significativa em diferentes períodos do dia, 2) caso haja diferença, qual o período do dia mais fidedigno para coleta e, 3) se a primeira coleta, quando a paciente chega para atendimento, correlaciona-se com a proteinúria de 24h com a mesma precisão.

Delineamento: Estudo transversal

Local: Emergência Obstétrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, hospital escola em Porto Alegre, Brasil.

População: 75 gestantes hipertensas com 20 semanas ou mais de gestação.

Métodos: Coletado amostra urinária para relação proteína/creatinina na chegada da paciente para atendimento (primeira coleta) e após a cada 6h, em um total de 4 amostras em 24h. O dia foi dividido em 4 períodos de coletas de amostras: a) das 8h às 14h, b) das 14h às 20h, c) das 20h às 2h, d) das 2h às 8h. As relações proteinúria/creatininúria nos 4 diferentes momentos do dia foram comparadas com a proteinúria de 24h, que foi coletada simultaneamente. A análise dos resultados foi feita através da correlação de Spermann e Curva ROC (Receiver-operator Characteristic Curve).

Resultados: A relação proteinúria/creatininúria correlaciona-se fortemente (índices de correlação de Spearman igual ou superior à 0,8) com a proteinúria de 24h nos quatro momentos do dia ($p < 0,001$), assim como a primeira coleta realizada na chegada da paciente ($p = 0,003$). A curva ROC corroborou estes achados, com áreas abaixo da curva com valores igual ou acima de 0,930 para os 4 momentos do dia e para a primeira coleta.

Conclusão: Em gestantes hipertensas, a razão proteína/creatinina em amostra urinária correlaciona-se fortemente com a proteinúria de 24h, independente do momento do dia em que é coletado, assim como a coleta realizada na chegada da paciente para ser avaliada.

Palavras chave: Hipertensão na gestação, pré-eclâmpsia, proteinúria, razão proteinúria/creatininúria.

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) incide em cerca de 10% das gestações, podendo ser crônica (percebida antes da vigésima semana da gravidez) ou específica da gravidez (pré-eclâmpsia). Esta última manifesta-se após a vigésima semana da gestação, associada a proteinúria significativa (igual ou maior a 300mg em urina de 24 horas). A pré-eclâmpsia é uma das principais causas de morbimortalidade materna e perinatal. A medida da proteinúria, em gestantes hipertensas, estabelece o diagnóstico e é um dos critérios de gravidade desta doença.

A proteinúria pode ser medida em amostra isolada de urina ou em coleta de urina de 24 horas, sendo esta última usada como padrão ouro. Contudo a proteinúria de 24 horas pode apresentar erros de coleta, especialmente em pacientes ambulatoriais, por perda de parte da urina pela paciente ou não realização do repouso necessário durante a coleta (1). Além disso, algumas vezes necessita-se de um diagnóstico rápido, devido à gravidade do

quadro clínico, não podendo aguardar 24 horas. Como alternativa têm –se as medidas em amostra isolada de urina.

A medida da proteinúria em amostra isolada de urina através dos testes com fitas reagentes de imersão 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 (2-5). A presença de cetonúria também pode levar a um resultado falso positivo (6).

Para avaliação mais fidedigna da proteinúria em amostra isolada temos a razão proteinúria/creatininúria em amostra (RPC). A RPC surgiu como um método eficiente, rápido e facilmente executável no diagnóstico de pré-eclâmpsia (1,7,8). Um questionamento levantado em alguns estudos é sobre a variação da RPC ao longo do dia (5,9-11). Outro questionamento é se a coleta quando a paciente chega para atendimento é fidedigna, pois não está em repouso e sabe-se que o exercício pode aumentar a proteinúria.

Este estudo propõe-se avaliar a razão proteína/creatinina em amostra urinária de mulheres gestantes, com HAS, sob os seguintes aspectos: (1) Estabelecer se o índice apresenta variação significativa em diferentes períodos do dia. (2) Caso haja diferença, verificar qual(is) o(s) período(s) do dia mais fidedigno(s) para a coleta, correlacionando com a proteinúria de 24 horas. (3) Se a primeira coleta (quando a paciente chega para atendimento, independente do momento do dia) correlaciona-se, com a mesma precisão, com a proteinúria de 24 horas.

Métodos

Foi realizado estudo transversal, onde o fator em estudo é a variação do índice proteína /creatinina em amostra urinária em diferentes períodos do dia e o desfecho a proteinúria de 24 horas.

Foram selecionadas pacientes da Emergência Obstétrica da Maternidade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que apresentavam o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e idade gestacional acima de 20 semanas, no período de fevereiro de 2003 a maio de 2004 num total de 75 casos. Considerou-se como diagnóstico de HAS a medida de pressão sistólica ≥ 140 mmHg e/ou a medida de pressão diastólica ≥ 90 mmHg, em pelo menos duas medidas, com um intervalo superior a 6 horas de observação. A medida da pressão arterial foi realizada com esfigmomanômetro convencional, calibrado, no membro superior direito, a pressão arterial diastólica apontada na fase V de Korotkoff e com a paciente sentada.

Foram excluídas da população estudada as pacientes que apresentavam uma das situações clínicas a seguir: feto morto, ruptura prematura das membranas, pós-datismo (idade gestacional maior ou igual à 41 semanas). As pacientes foram avaliadas quanto às seguintes variáveis: idade materna (em anos), paridade, creatinina sérica (em mg/dl), ácido úrico sérico (em mg/dl), proteínas urinárias (em mg/24h), creatinina urinária (em mg/24h), razão proteína/creatinina em amostra urinária (em mg/dl / mg/dl), período nas 24 horas em que a amostra foi coletada.

Feito diagnóstico de HAS, foi coletado amostra de urina para RPC e esta foi repetida a cada 6 horas (total de 4 coletas no período de 24 horas), e, simultaneamente, a proteinúria de 24 horas. Todas pacientes foram hospitalizadas e realizaram repouso durante o período das coletas. A paciente foi informada sobre a pesquisa, tendo assinado termo de consentimento. Para melhor controle da adequada coleta da urina nas 24 horas, foi

determinada a creatininúria na urina coletada (excluídas coletas cujo valor da creatininúria de 24 horas foi menor que 600mg). A razão proteína/creatinina foi calculada pela razão da medida de proteína urinária (em mg/dl) pela creatinina urinária (em mg/dl), em amostra de urina, nos diferentes períodos do dia. O dia foi dividido em quatro períodos para a coleta da amostra: 1) Das 8 às 14 horas; 2) Das 14 às 20 horas; 3) Das 20 às 2 horas; 4) Das 2 às 8 horas. A primeira coleta foi estabelecida para posterior análise. Os resultados encontrados durante o estudo não foram utilizados pela equipe de atendimento para alterar condutas de maneira diferente do atendimento da rotina do hospital. Os pesquisadores não tiveram acesso aos resultados das correlações antes do atendimento final da paciente.

Os exames laboratoriais foram realizados no laboratório de patologia clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A proteinúria foi dosada pelo método colorimétrico automatizado ADVIA, através da reação do vermelho de pirogalol com o molibdato. A creatinina sérica e urinária foi dosada pelo método automatizado do picrato alcalino segundo reação de Jaffé, em aparelho Autoanalyzer ADVIA. O ácido úrico sérico foi dosado pelo método enzimático colorimétrico em aparelho Autoanalyzer ADVIA.

As características da população são expressas utilizando-se média mais ou menos desvio padrão, intervalo e mediana. Os resultados são apresentados e analisados através da correlação de Spearman e Curva ROC (Receiver-operator Characteristic Curve). O banco de dados foi realizado no programa Excell e as análises executadas com os programas SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v12.0. Supondo uma correlação de 0,5, para um $\alpha = 0,05$ e poder de 90%, necessita-se de 38 pacientes, com um acréscimo de 20% para eventuais perdas, calculamos o mínimo de 46 pacientes a serem incluídas no estudo.

O estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Resultados

A correlação da proteinúria de 24h e relação proteinúria/creatininúria foi realizada em um total de 75 pacientes hipertensas (a coleta de urina de 24 horas não foi adequada em 10 das 85 pacientes elegíveis, tendo estas sido excluídas das análises). Todas as pacientes incluídas tinham excreção de creatinina urinária maior que 600mg/24h. As características da população em estudo podem ser vistas na tabela 1. Eram primíparas 41% das gestantes.

Na tabela 2 e nas figuras 1, 2, 3, 4 e 5 podemos observar que a relação proteinúria/creatininúria correlaciona-se (índices de 0,8 ou mais – correlação forte), significativamente, com a proteinúria de 24h nos quatro momentos do dia ($p < 0,001$), assim como a primeira coleta realizada na chegada da paciente (independente do momento do dia) ($p = 0,003$).

A curva ROC demonstra a concordância na sensibilidade e especificidade da relação proteinúria/creatininúria e proteinúria de 24h nos quatro momentos do dia e na primeira coleta realizada (figura 6 e tabela 3).

Discussão

A hipertensão na gestação está associada com desfechos adversos tanto para o feto quanto para a gestante. Quando se sobrepõe proteinúria significativa ($\geq 300\text{mg}/24\text{h}$), caracterizando a pré-eclâmpsia, os riscos maternos e fetais são ainda maiores (12). Reside aí a importância do diagnóstico correto da presença ou não de proteinúria significativa.

North e cols 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). 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. Entre as gestantes que foram classificadas como tendo hipertensão transitória, a doença materna grave foi mais freqüente nas mulheres com uma “+” de proteinúria (41,7%) do que nas com proteinúria ausente (15,9%), com OR 3,8; IC 95% 1,5-9,8)(12). Estes achados reforçam a piora do prognóstico na presença de proteinúria, em gestantes hipertensas, e necessidade de correto diagnóstico desta.

Apesar da análise da proteinúria com fita reagente ser o teste de rastreamento mais usado para o diagnóstico de pré-eclâmpsia, após a medida da pressão arterial (13), seu uso vem sendo largamente questionado na literatura (2,6,13,14). Meyer e cols, em 1994, já relatavam um valor preditivo positivo de 92% usando uma “+” ou mais como ponto de corte, com um valor preditivo negativo de apenas 34%. Recentemente Phelan e cols, usando uma “+” como diagnóstico de proteinúria significativa, obtiveram como resultados 71% de falsos positivos e falsos negativos de 9% (14% em traços e 7% quando negativo). A fita reagente levou a diagnóstico incorreto de pré-eclâmpsia em 50% dos casos, especialmente quando havia cetonúria. Aceitando negativo e traços como verdadeiro negativo, falhou em identificar um em cada 11 casos (6). Outros estudos levantam fatores que levam ao erro do resultado da fita reagente, tais como, concentração da urina, pH urinário, erro do observador (quando não realizado por método automatizado), radiocontraste e glicosúria (4,13,14).

O uso da razão proteinúria/creatininúria mostrou-se um método acurado para diagnóstico de pré-eclâmpsia quando correlacionado com a proteinúria de 24h (usada como padrão-ouro) (1,6,8,15). Oferece algumas vantagens sobre a proteinúria de 24h: 1) pode ser medido em coleta simples de amostra urinária, não necessitando aguardar 24h, especialmente nos casos em que se necessita de um diagnóstico rápido, 2) na coleta de 24h ocorrem erros significativos, como repouso inadequado durante a coleta e perda de parte da urina pelos pacientes (1). Em estudo prévio, tivemos a perda de 30% das coletas de proteinúria de 24 horas quando se considerou como padrão a presença de uma creatininúria mínima de 600mg em 24h. Neste estudo, dez pacientes de 85 apresentaram dificuldades de

coleta, mesmo estando hospitalizadas. Ramos, em 1999, encontrou um coeficiente de correlação entre o índice proteinúria/creatininúria e proteinúria de 24h de 0,94 ($p < 0,05$) (1), Neithard e cols, em 2002, obtiveram $r = 0,93$ ($p < 0,01$) (16) e Yamasmit e cols, em 2003, encontraram $r = 0,929$ ($p < 0,001$) (15). Cote revisou 11 artigos (1987-2003) onde a RPC foi avaliada como método de detecção para proteinúria significativa e concluiu por uma acurácia razoável do método, levantando a necessidade de validação local para seu uso devido a grande variação dos pontos de corte e análises laboratoriais usadas (17). Blackburn obteve valor preditivo negativo de 100% usando como ponto de corte o valor de $RPC \leq 0,1$ (mg/dl:mg/dl) e valor preditivo positivo de 100% com o valor de $RPC \geq 0,4$ (18). Roy e cols avaliaram o uso de fita reagente para análise da razão proteinúria/creatininúria comparando com a dosagem convencional de proteinúria com fita reagente (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 (19).

Um questionamento que vem sendo levantado é se a coleta randômica da amostra urinária para relação proteinúria/creatininúria é adequada ou se existe um período do dia em que ela se mostraria mais fidedigna (correlacionando com a proteinúria de 24h). Shaw e cols, em 1983, realizaram estudo em pacientes não gestantes com proteinúria e controles normais. Observou que a relação proteinúria/creatininúria coletada pela manhã foi menos sensível, mas igualmente específica, do que o índice coletado em horários randômicos (20). Concluíram, talvez, por um componente ortostático. Já Ginsberg e col, em 1983, encontraram uma melhor correlação do índice, com o padrão-ouro, durante o dia. Seu estudo foi realizado em pacientes não grávidas, com função renal alterada e grupo controle com função renal normal. Em 1991, Misiani demonstrou maior excreção de albumina durante o dia em mulheres não grávidas e puérperas. Em primíparas normotensas esta variação foi significativamente menor e, em gestantes com pré-eclâmpsia, embora o número

fosse pequeno, não mostrou variação da excreção (aumento durante o dia) com relação às gestantes normotensas. Estes achados levam a crer que a excreção de proteínas na urina nas gestantes, normotensas ou hipertensas, não varia ao longo das 24 horas como nas não grávidas.

Nosso estudo mostrou correlação forte entre o índice proteinúria/creatininúria e proteinúria de 24h, variando de 0,81 à 0,86 ($p < 0,001$), nos diferentes momentos do dia. A primeira coleta de amostra urinária, quando a paciente chega à emergência obstétrica, mostrou correlacionar-se, da mesma forma, com a proteinúria de 24h ($r = 0,80$, $p = 0,003$), mesmo a paciente não estando em repouso como nos demais três momentos de coletas. A área sob a curva (curva ROC) variou de 0,935 à 0,962 nos quatro momentos do dia e foi de 0,930 quando avaliada a primeira coleta. Baseados nestes achados, concluímos que o índice proteinúria/creatininúria não varia de forma significativa ao longo do dia e pode ser coletado em qualquer momento deste, correlacionando-se fortemente com a proteinúria de 24h.

Referências Bibliográficas

1. Ramos J.G.; Martins-Costa S.H.; Mathias M.M.; Guerin Y.L.S.; Barros E.G.. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy*, 1999; 18 (13):209-218.
2. Meyer N.L.; Mercer B.M.; Friedman A.S.; Sibai B.M.. Urinary dipstick protein: A poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 170:137-141.
3. Sasaki M.; Pugia M.J.; Parker D.R.; Kuromoto K.; Furukawa I.; Konishi I.. Measurement of albumin content of urinary protein using dipsticks. *J Clin Lab Anal*, 1999; 13 (5):246-250.

4. Agarwal R.; Panesar A.; Lewis R.R.. Dipstick proteinuria: can it guide hypertension management? *Am J Kidney Dis*, 2002; 39 (6):1190-1195.
5. Kieler H.; Zettergren T.; Svensson H.; Dickman P.W.; Larsson A.. Assessing urinary albumin excretion in pre-eclamptic women: Which sample to use? *BJOG*, 2003; 110 (1):12-17.
6. Phelan L.K.; Brown M.A.; Davis G.K.; Mangos G.. A Prospective Study of Impact of Automated Dipstick Urinalysis on the Diagnosis of Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*, 2004; 23 (2):135-142.
7. Saudan P.J.; Brown M.A.; Farrel T.; Shaw L.. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997; 104:1159-1164.
8. Rodriguez-Thompson D.; Lieberman E.S.. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 185 (4):808-811.
9. Shaw A.B.; Risdon P.; Lewis-Jackson J.D.. Protein Creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *Br Med J*, 1983; 287:929-932.
10. Ginsberg J.M.; Chang B.S.; Matarese R.A.; Garella S.. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Méd*, 1983; 309:1543-1546.
11. Misiani R.; Marchesi D.; Tiraboschi G.; Gualandris L.; Pagni R.; Goglio A.; Amuso G.; Muratore D.; Bertuletti P.; Massazza M.. Urinary albumin excretion in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *Nephron*, 1991; 59:416-22.
12. North R.A.; Taylor R.S.; Schellenberg J.C.. Evaluation of a definition of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999 aug; 106:767-773.
13. Bell S.C.; Halligan A.W.F.; Martin A.; Ashmore J.; Shennan A.H.; Lambert P.C.; Taylor D.J.; The role of observer error in antenatal dipstick proteinuria analysis. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999; 106:1177-1180.

14. Halligan A.W.F.; Bell S.C.; Taylor D.J.. Dipstick proteinuria: caveat emptor. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999; 106:1113-1115.
15. Yamasmit W.; Wongkitisophon K.; Charoenvidhya D.; Uerpairojki 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.
16. Neithardt A.B.; Dooley S.L.; Borensztajn J.. Prediction of 24-hour protein excretion in pregnancy with a single voided urine protein-to-creatinine ratio. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 186:883-886.
17. Cote A.M.; Brown M.; Halsted A.C.; Daldelszen P.v.; Linston R.M.; Magee L.A.. Should the Urinary Spot Protein/Creatinine Ratio (PCR) be Used as a Diagnostic Test in Hypertensive Pregnant Women: A Systematic Review. *Hypertension in Pregnancy*, 2004; 23 (suppl1) :36.
18. Blackburn C.; Powrie R.O.; 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 (suppl1) :37.
19. 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 (suppl1):36.
20. Shaw A.B.; Risdon P.; Lewis-Jackson J.D.. Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *British Medical Journal*, 1983; 287:929-932.

Tabela 1. Características da população em estudo (média (μ) e desvio-padrão (DP); n= 75)

CARACTERÍSTICAS	$\mu \pm DP$	variação	mediana
Idade (anos)	29.13 \pm 7.41	13- 45	29
Creatinina sérica (mg/dl)	0.59 \pm 0.13	0.4- 1.0	0.6
Ácido úrico sérico (mg/dl)	4.92 \pm 1.25	2.5- 9.2	4.7
Paridade	1.03 \pm 1.54	0- 6	0

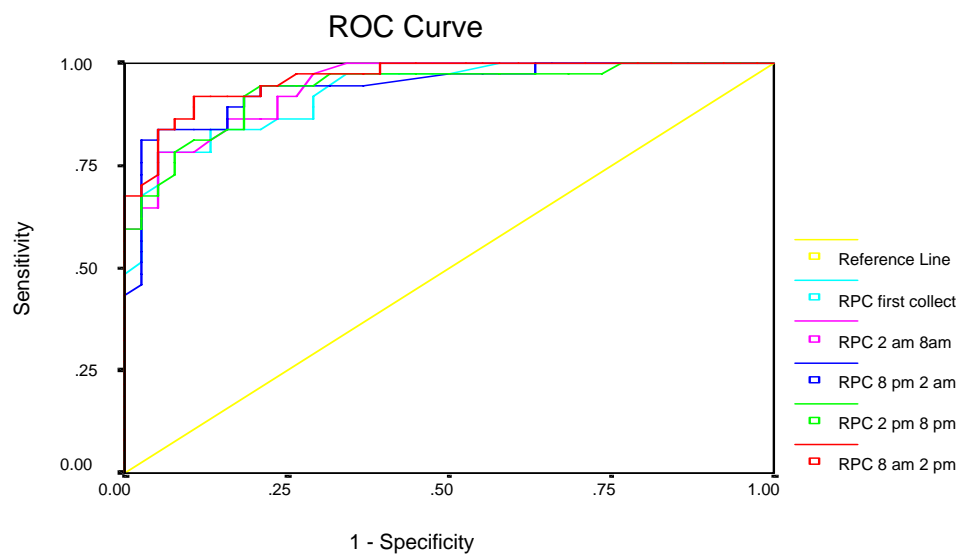
Tabela 2. Correlação de Spearman da proteinúria de 24 h e valores da relação proteinúria/creatininúria (rpc).

Correlação de Spearman	r	Valor p
Proteinúria 24 h e rpc 08:00- 14:00	0.82	<0.001
Proteinúria 24 h e rpc 14:00- 20:00	0.81	<0.001
Proteinúria 24 h e rpc 20:00- 02:00	0.84	<0.001
Proteinúria 24 h e rpc 02:00- 08:00	0.86	<0.001
Proteinúria 24 h e rpc primeira coleta	0.80	=0.003

Tabela 3. Área sob a curva ROC

Variáveis testadas	Área
rpc 08:00- 14:00h	.962
rpc 14:00- 20:00h	.935
rpc 20:00- 02:00h	.941
rpc 02:00- 08:00h	.944
rpc 1° coleta	.930

Figura 6. Curva ROC para análise da relação proteinúria de 24h e relação proteinúria/creatininúria em diferentes momentos do dia.



Variation in the urinary protein / creatinine ratio at different periods of the day in hypertensive pregnant women

Edimárlei Gonsales Valério; José Geraldo Lopes Ramos; Sérgio H. Martins-Costa e Ana Lúcia Letti Müller

Gynecology and Obstetrics Department, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina - UFRGS, Brazil

Abstract

Objectives: To assess the urine protein/creatinine ratio in urine samples of pregnant women with hypertension in regards to: 1) presence of significant variation at different periods of the day, 2) in existing differences, which is the most reliable period of the day for sampling and 3) whether the first sample, obtained when the patient arrives at the clinic, correlates with the same accuracy, with the 24 h proteinuria.

Design: Cross-sectional study

Place: Obstetrics Emergency Department, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a teaching hospital in Porto Alegre, Brazil.

Population: Seventy-five women with hypertension with 20- week-gestation or over.

Methods: Urine samples for determination of the protein/creatinine ratio were obtained on arrival (first specimen) and every 6h thereafter, totaling 4 samples in 24 h. Four sampling periods were established: a) from 8 AM to 2 PM, b) from 2 PM to 8 PM, c) from 8 PM to 2 AM, d) from 2 AM to 8 AM. The protein/creatinine ratio in the four different day periods were compared with the 24 h proteinuria obtained simultaneously. The results were analyzed by the Spearman correlation and the ROC (Receiver-operator Characteristic) Curve.

Results: The urine protein/creatinine ratio is strongly correlated (Spearman correlation equal to 0.8 or greater) with the 24 h proteinuria, at all four periods of the day ($p < 0.001$), as well as the first sample obtained on arrival ($p = 0.003$). These findings were corroborated by the ROC Curve, in which the values of four day periods and that of the first sample were equal to or greater than 0.930.

Conclusion: In hypertensive pregnant women, the single voided urine sample protein/creatinine ratio, irrespective of sampling time, is strongly correlated with the 24 h proteinuria, as is the sample obtained on arrival.

Key-words: Hypertension in pregnancy, pre-eclampsia, proteinuria, urine protein/creatinine ratio.

Introduction

Arterial hypertension (AH), either chronic (known before twenty weeks of gestation) or pregnancy-specific (pre-eclampsia), occurs in about 10% of pregnant women. The latter is manifested after the twentieth-second week of gestation, associated to significant proteinuria (equal to or greater than 300 mg in 24 hours). Pre-eclampsia is one of the major causes of maternal and perinatal morbi-mortality.

Proteinuria measurement in pregnant women with hypertension establishes the diagnosis and it is one of the severity criteria of this disease.

Proteinuria may be measured in single voided urine samples or in 24-hour pools, the latter considered as the gold-standard. However, errors in pooling may occur, especially in outpatient tests, as urine losses and non-observance of the necessary rest during the period (1). Moreover, a quick diagnostic test may be needed due to the severity of clinical manifestations, when 24 hours is an unduly long time. An alternative solution is assessing protein in single voided urine samples.

Protein measurement in single voided urine specimen done by dipping reagent sticks, detect total urine protein concentration and do not necessarily, excretion. Patients with low urinary output may test positive with the dipsticks, even when protein excretion is normal, the opposite being true in patients with increased protein excretion and high urine output (2-5). False-positive tests also occur when ketonuria is present (6).

The protein/creatinine ratio (PCR) is a more reliable means of assessing protein in single voided urine specimens. PCR is an efficient, quick and easy method for the diagnosis of pre-eclampsia (1,7,8). Some studies have placed some doubts about the test due to PCR variation throughout the day (5,9-11). Another concern refers to whether the sample obtained when the patient arrives at the clinic, is a reliable one, since she is not at rest and it is known that exercise may increase proteinuria.

The aim of this study is to assess the protein/creatinine ratio in single voided urine samples of pregnant women with AH to: (1) ascertain whether the ratio varies significantly in different periods of the day. (2) If differences do exist, to verify at which sampling period(s) the results correlate more reliably with the 24 h proteinuria. (3) Whether the first voided urine sample obtained (when the patient arrives at the clinic, irrespectively of the time of the day) correlates with the same accuracy with the 24 h proteinuria.

Methods

A cross-sectional study was performed, in which the factor evaluated was the variation of the protein/creatinine ratio in single voided urine specimens obtained at different periods of the day and the outcome was the 24 h proteinuria.

Seventy-five pregnant women with arterial hypertension and over the gestational age of 20 weeks were selected at the Obstetrics Emergency Department of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, in the period between February, 2003 and May, 2004. The diagnosis of arterial hypertension was made when systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, in at least two occasions, measured at intervals greater than 6 hours. Blood pressure was measured with calibrated conventional sphygmomanometers, in the right arm; diastolic pressure was considered in the Korotkoff phase V with the patients in sitting position.

Patients presenting with at least one of the following clinical conditions were excluded from the study population: dead fetus, premature rupture of membrane, postdate (gestational age equal to or greater than 41 weeks). The following variables were recorded: maternal age (years), parity, serum creatinine (mg/dl), serum uric acid (mg/dl), urine protein (mg/24h), urine creatinine (mg/24h), protein/creatinine ratio in single voided urine specimens (mg/dl / mg/dl), period comprising the 24 hours in which urine was pooled.

After AH was diagnosed, a urine specimen for PCR determination was obtained, which was repeated at every 6 hours thereafter (totaling 4 samples in a 24 h period), and simultaneously, pooled 24 h urine for protein quantification. All patients were admitted to the hospital and were at rest throughout the sampling period. The patients were informed about the study and signed consent forms. 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. The protein/creatinine ratio was calculated by dividing urine protein (mg/dl) by urine creatinine (mg/dl), in single voided urine samples, in different periods of the day. Regarding sampling, days were divided into four periods: 1) From 8 AM to 2 PM; 2) From 2 PM to 8 PM; 3) From 8 PM to 2 AM; 4) From 2 AM to 8 AM. The first sample was labeled as such, for further analysis. The results found at the study were not used by the attending physicians to change hospital's routine management of the patients. The investigators had no access to the results of correlations before the patient had been fully managed.

Laboratory tests were done at the Clinical Pathology Laboratories of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Proteinuria was determined with the automated colorimetric method, ADVIA, using the reaction of pirogalol red with molybdate. Serum and urine creatinine were measured by the automated alkaline picrate method, according to Jaffé's reaction, in an Autoanalyzer ADVIA equipment. Serum uric acid was assayed by colorimetric enzymatic method in Autoanalyzer ADVIA.

The population characteristics are expressed as means plus or minus standard deviations, medians and ranges. The results are analyzed by means of the Spearman correlation and ROC (Receiver-operator Characteristic) Curve. The data bank was done with Excell and the analyses, with SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v12.0. Assuming 0.5 correlation, $\alpha = 0.05$ and 90% power, 38 patients would be needed; adding 20% for losses, the minimal calculated sample size was of 46 patients.

The study was evaluated and approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Results

The correlation between the 24 h proteinuria and the urine protein/creatinine ratio was calculated with 75 patients (in 10 of 85 eligible patients, urine pooling was inadequate and thus they were excluded from the analyses). In all patients included, urine creatinine excretion was greater than 600 mg/24h. The characteristics of the study population are depicted on Table 1. Forty-one percent of the patients were primiparous.

A significant correlation (0.8 or greater = strong) of the 24 h proteinuria with the urine protein/creatinine ratio, at every one of the four day periods ($p < 0.001$), as well as with that in the first sample at arrival, irrespectively of the period of the day ($p = 0.003$) are found (Table 2). Figures 1 to 5 illustrate the correlation of the 24 h proteinuria with PCR at the four days periods, as at the first sample obtained on arrival.

The ROC Curve demonstrates the concordance of sensitivity and specificity of the 24 h proteinuria and the urine protein/creatinine ratio at the four periods of the day and in the first sample (figure 6 and table 3).

Discussion

Hypertension in pregnancy is associated with poor fetal and maternal outcomes. When significant proteinuria ($\geq 300\text{mg}/24\text{h}$) is also present, what is pre-eclampsia, maternal and fetal risks are further increased (12). This is why it is so important to correctly diagnose the presence or not of significant proteinuria.

North and cols., comparing pregnant women with pre-eclampsia and those with transient gestational hypertension, found an odds ratio of 4.8 (95% CI: 2.4-9.5) for severe maternal disease. Premature labor and infants born small for gestational age were more frequent in the group with pre-eclampsia (OR 14.6; 95% CI 5.8-37.8 and OR 2.6; 95% CI 1.2-5.3) than in the group of normotensive women. Among pregnant women classified as having transient hypertension, severe maternal disease was more frequent in those with "+" urine protein (41.7%) than in the ones with no proteinuria detected (15.9%), with OR 3.8; 95% CI 1.5-9.8(12). These findings support the idea that pregnant women with hypertension and proteinuria have a poorer prognosis, its correct diagnosis being thus mandatory.

Despite the fact that the reagent stick is the most commonly used proteinuria screening test for pre-eclampsia, after the assessment of blood pressure (13), its use has been challenged by several authors (2,6,13,14). Meyer and cols., in 1994, reported that a cutoff point of "+" or greater had positive of 92%, with negative predictive value of only 34%. Recently, Phelan and cols., by using "+" as significant proteinuria, have encountered 71% false-positive and 9% false-negative results (14% with trace amounts and 7% with no protein). Reagent sticks led to the incorrect diagnosis of pre-eclampsia in 50% of cases, especially when ketonuria was present. Assuming no protein and trace amounts as true negative tests, they have failed to identify one in every 11 cases (6). Other studies have analyzed the factors causing errors in reagent stick test results, such as urine concentration, urine pH, examiner error (in non-automated reading), radio-contrast and glycosuria (4,13,14).

The urine protein/creatinine ratio proved to be an accurate method for the diagnosis of pre-eclampsia when correlated with the 24 h proteinuria (used as gold-standard) (1, 6, 8, 15). It has some advantages compared to the 24 h proteinuria: 1) it can be measured in a single voided urine sample, bypassing the 24 h waiting time, what is particularly important when a quick diagnosis is needed, 2) significant errors may occur in 24 h pooling, such as loss of part of the urine by the patients (1). In a previous study, we have acknowledged the loss of 30% of the 24 h proteinuria pools, considering as standard the presence of at least 600mg creatinine in 24 h urine pools. In the present study, ten of 85 patients had trouble pooling, although hospitalized. In 1999, a study by Ramos disclosed a 0.94 correlation coefficient ($p < 0.05$) between the urine protein/creatinine ratio and the 24 h proteinuria (1), Neithard and cols., in 2002, has found $r = 0.93$ ($p < 0.01$) (16) and Yamasmit and cols., in 2003, $r = 0.929$ ($p < 0.001$) (15). Cote has reviewed 11 studies (1987-2003) in which the PCR was evaluated as the detection method for significant proteinuria and he concluded that it had reasonable accuracy, reminding it should be locally validated before used, due to the great variation in cutoff points and lab tests employed (17). Blackburn has found a negative predictive value of 100% using $\text{PCR} \leq 0,1$ (mg/dl:mg/dl) as the cutoff point and a positive predictive value of 100% at $\text{PCR} \geq 0,4$ (18). Roy and cols has assessed the use of reagent sticks for the determination of the urine protein/creatinine ratio, comparing it with the conventional reagent strip measurement of urine proteins (using the conventional PCR as the gold-standard), and found only one (in 102 pregnant

women) incorrect diagnosis with PCR by reagent stick versus 20, with the conventional reagent stick test (19).

It has been questioned whether a random voided urine sample to determine the protein/creatinine ratio is adequate or there is a period in the day it would be more reliable (correlated with the 24 h proteinuria). In 1983, Allen has studied non-pregnant patients with proteinuria and normal controls and observed that the urine protein/creatinine ratio of samples obtained in the morning period was less sensitive than, but equally specific to the ratio of randomly obtained samples (20). They suggested it could be due to positional variables. Ginsberg and cols., in 1983, have found better correlation between the ratio and the gold-standard during the day. Their study was done in non-pregnant patients with impaired renal function and a control group with normal renal function. In 1991, Misiani has demonstrated that non-pregnant and puerperal women had greater albumin excretion during the day. Variation was significantly smaller in normotensive primiparous and, in women in pre-eclampsia, although in small number, there was no varying excretion (daytime increase) compared to the normotensive pregnant women. These findings suggest that urine protein excretion in pregnant women, normotensive or with hypertension, does not vary along 24 h the way it happens in non-pregnant women.

Our study has shown a strong correlation between the single voided urine protein/creatinine ratio and the 24 h proteinuria, ranging from 0.81 to 0.86 ($p < 0.001$), at different periods of the day. The first voided urine sample, obtained when the patient arrives at the obstetrics emergency department, correlated likewise with the 24 h proteinuria ($r = 0.80$, $p = 0.003$), regardless of the non restful situation, which existed in the three sampling times thereafter. The area under the curve (ROC Curve) ranged between 0.935 and 0.962, in the four periods of the day and was 0.930 in the first voided urine sample. Based on these findings, we have concluded that the single voided urine sample protein/creatinine ratio does not vary significantly throughout the day and may be determined at any period, with strong correlation with the 24 h proteinuria.

References

1. Ramos J.G.; Martins-Costa S.H.; Mathias M.M.; Guerin Y.L.S.; Barros E.G.. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy*, 1999; 18 (13):209-218.
2. Meyer N.L.; Mercer B.M.; Friedman A.S.; Sibai B.M.. Urinary dipstick protein: A poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 170:137-141.
3. Sasaki M.; Pugia M.J.; Parker D.R.; Kuromoto K.; Furukawa I.; Konishi I.. Measurement of albumin content of urinary protein using dipsticks. *J Clin Lab Anal*, 1999; 13 (5):246-250.
4. Agarwal R.; Panesar A.; Lewis R.R.. Dipstick proteinuria: can it guide hypertension management? *Am J Kidney Dis*, 2002; 39 (6):1190-1195.
5. Kieler H.; Zettergren T.; Svensson H.; Dickman P.W.; Larsson A.. Assessing urinary albumin excretion in pre-eclamptic women: Which sample to use? *BJOG*, 2003; 110 (1):12-17.
6. Phelan L.K.; Brown M.A.; Davis G.K.; Mangos G.. A Prospective Study of Impact of Automated Dipstick Urinalysis on the Diagnosis of Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*, 2004; 23 (2):135-142.

7. Saudan P.J.; Brown M.A.; Farrel T.; Shaw L.. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997; 104:1159-1164.
8. Rodriguez-Thompson D.; Lieberman E.S.. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 185 (4):808-811.
9. Shaw A.B.; Risdon P.; Lewis-Jackson J.D.. Protein Creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *Br Med J*, 1983; 287:929-932.
10. Ginsberg J.M.; Chang B.S.; Matarese R.A.; Garella S.. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Méd*, 1983; 309:1543-1546.
11. Misiani R.; Marchesi D.; Tiraboschi G.; Gualandris L.; Pagni R.; Goglio A.; Amuso G.; Muratore D.; Bertuletti P.; Massazza M.. Urinary albumin excretion in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *Nephron*, 1991; 59:416-22.
12. North R.A.; Taylor R.S.; Schellenberg J.C.. Evaluation of a definition of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999 aug; 106:767-773.
13. Bell S.C.; Halligan A.W.F.; Martin A.; Ashmore J.; Shennan A.H.; Lambert P.C.; Taylor D.J.; The role of observer error in antenatal dipstick proteinuria analysis. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999; 106:1177-1180.
14. Halligan A.W.F.; Bell S.C.; Taylor D.J.. Dipstick proteinuria: caveat emptor. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999; 106:1113-1115.
15. Yamasmit W.; Wongkitisophon K.; Charoenvidhya D.; Uerpairojki 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.
16. Neithardt A.B.; Dooley S.L.; Borensztajn J.. Prediction of 24-hour protein excretion in pregnancy with a single voided urine protein-to-creatinine ratio. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 186:883-886.
17. Cote A.M.; Brown M.; Halsted A.C.; Daldelszen P.v.; Linston R.M.; Magee L.A.. Should the Urinary Spot Protein/Creatinine Ratio (PCR) be Used as a Diagnostic Test in Hypertensive Pregnant Women: A Systematic Review. *Hypertension in Pregnancy*, 2004; 23 (1) :36.
18. Blackburn C.; Powrie R.O.; 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 (1) :37.
19. 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 (1) :36.
20. Shaw A.B.; Risdon P.; Lewis-Jackson J.D.. Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *British Medical Journal*, 1983; 287:929-932.

Table 1. Characteristics of the study population (mean (μ) and standard deviation (SD); n= 75)

CHARACTERISTICS	$\mu \pm SD$	Range	Median
Age (years)	29.13 \pm 7.41	13- 45	29
Serum creatinine (mg/dl)	0.59 \pm 0.13	0.4- 1.0	0.6
Serum uric acid (mg/dl)	4.92 \pm 1.25	2.5- 9.2	4.7
Parity	1.03 \pm 1.54	0- 6	0

Table 2. Spearman correlation of the 24 h proteinuria and the urine protein/creatinine ratio (pcr).

Spearman Correlation	r	p value
24 h proteinuria and pcr 08:00am- 02:00pm	0.82	<0.001
24 h proteinuria and pcr 02:00pm- 08:00pm	0.81	<0.001
24 h proteinuria and pcr 08:00pm- 02:00am	0.84	<0.001
24 h proteinuria and pcr 02:00am- 08:00am	0.86	<0.001
24 h proteinuria and pcr first sample	0.80	=0.003

Table 3. Area under the ROC Curve

Tested Variation	Area
pcr 8:00am- 2:00pm	.962
pcr 2:00pm- 8:00pm	.935
pcr 8:00pm- 2:00am	.941
pcr 2:00am- 8:00am	.944
pcr first sample	.930

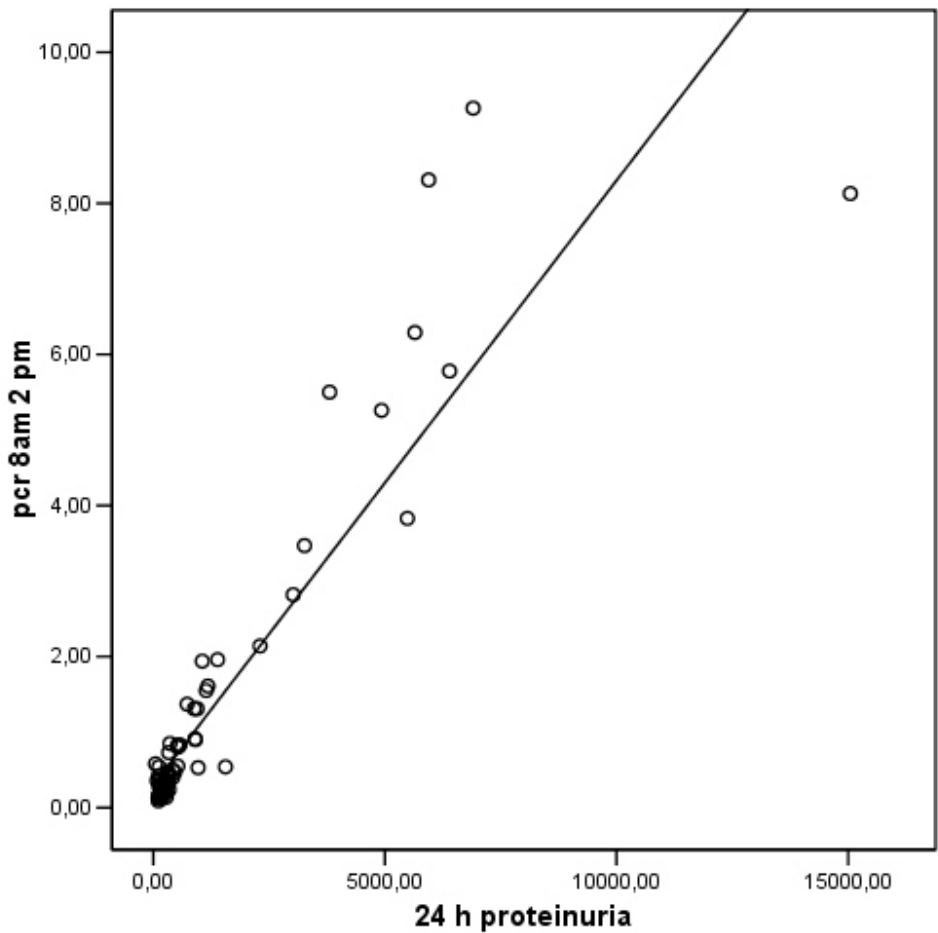


Figure 1. Correlation of 24 h proteinuria and urine protein/creatinine (pcr) in the period from 8 am-2 pm.

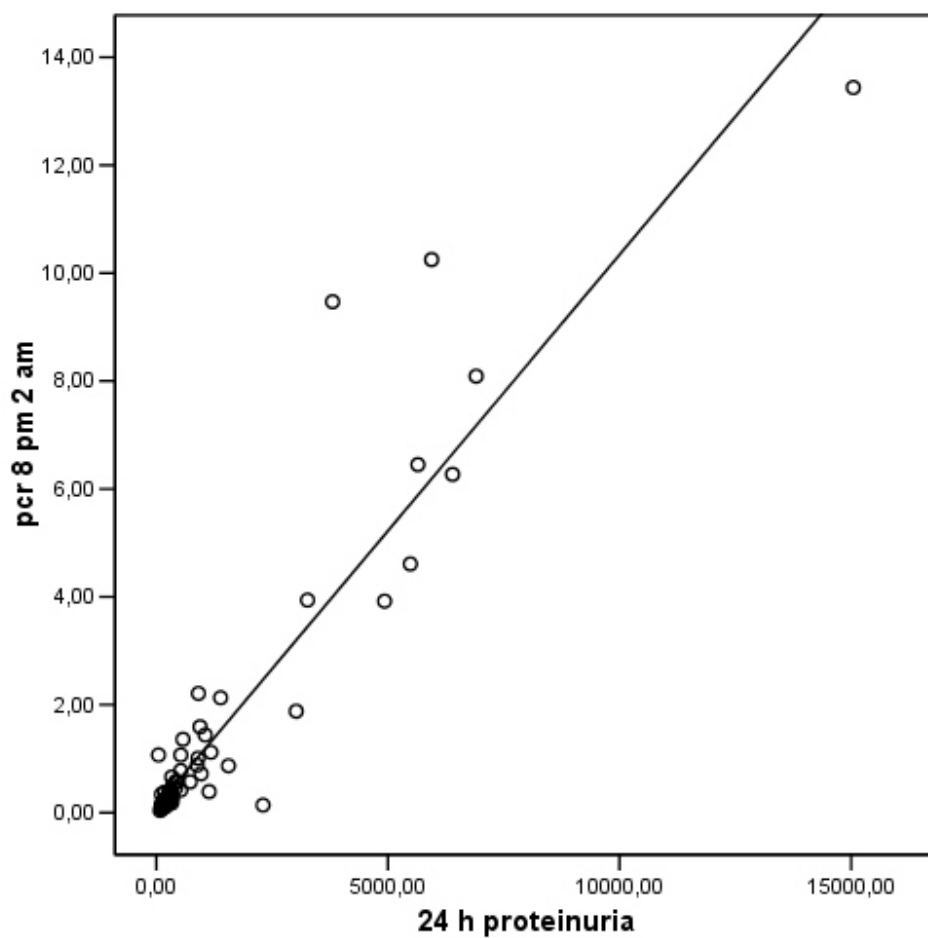


Figure 3. Correlation of 24 h proteinuria and urine protein/creatinine (pcr) in the period from 8 pm-2 am.

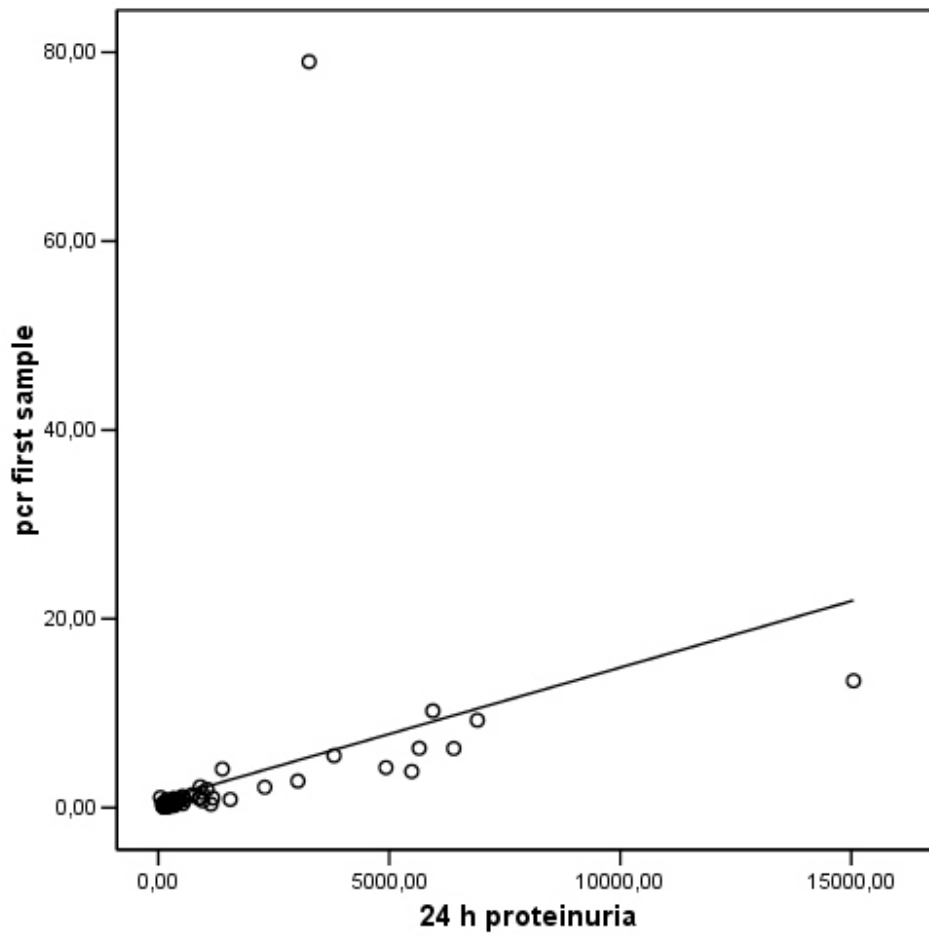


Figure 5. Correlation of 24 h proteinuria and urine protein/creatinine (pcr) first sample.

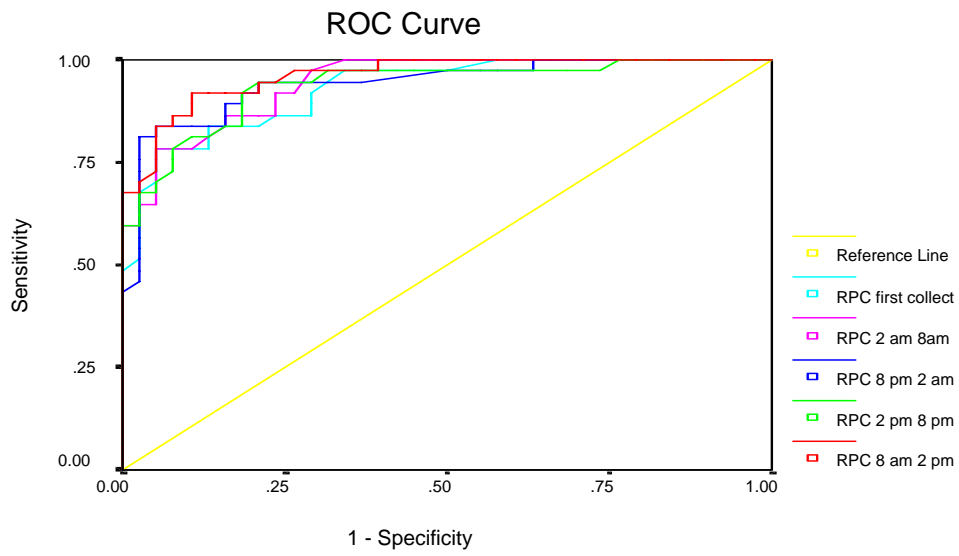


Figure 6. ROC Curve for the analysis of the relationship of the 24 h proteinuria and the urine protein/creatinine ratio at different periods of the day.

Anexo 1

Termo de consentimento pós-informação

Gostaríamos de convidá-la para participar do estudo : Variação do índice proteinúria/creatininúria em gestantes com hipertensão arterial coletado em quatro momentos diferentes do dia.

1) Justificativa e objetivo

Pacientes com pressão elevada podem apresentar proteína na urina. Quando isto ocorre caracteriza uma doença mais conhecida como Pré-eclâmpsia, o que leva a riscos para a saúde da gestante e do bebê. Nestes casos, medidas especiais são tomadas para diminuir os riscos para a mãe e o bebê.

Este trabalho quer avaliar se faz diferença a hora do dia em que se coleta a amostra da urina para ver se tem proteína.

2) Procedimentos que serão utilizados

Inicialmente faremos uma entrevista para coletar alguns dados como o número de gestações anteriores (ver ficha anexa). Será coletado 4 amostras de urina a cada 6 horas que serão encaminhadas para análise (índice proteinúria/creatininúria) e anotado os momentos das coletas. A proteinúria de 24 horas neste período será realizada.

3) Desconfortos e potenciais prejuízos

Tendo em vista que o material a ser avaliado é a urina não haverá desconfortos e prejuízos adicionais.

4) Benefícios

A senhora estará ajudando a sua comunidade e a comunidade científica com sua participação.

Pelo presente consentimento pós-informação, 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 a cerca dos procedimentos, riscos e benefícios. Tenho consentimento de deixar de participar, a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo a 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 – Edimárlei Valério) Fone para contato: 33324646

(Pesquisador responsável – José Geraldo L. Ramos) Fone: 33168117

Anexo 2

Ficha

Nome:

Data:

Prontuário:

Idade materna:

Paridade: GESTA: PARA: CESÁREAS: ABORTOS:

Ácido úrico sérico :

Creatinina sérica:

Proteinúria de 24 horas :

Volume Urinário:

Calciúria de 24 horas:

Creatininúria de 24 horas:

Período da coleta da amostra	Proteinúria na amostra	Creatininúria na amostra	rpc	Sr
Das 8h às 14h				
Das 14h às 20h				
Das 20h às 2h				
Das 2h às 8h				

Anexo 3

Fontes de financiamento

Os gastos com impressos, cópias, disquetes, CDs foram 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) e à Associação dos Médicos Contratados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (AMECO).

O custeio dos exames que não fazem parte da rotina de avaliação das gestantes hipertensas foram solicitados junto ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE).