

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

Associação entre Proteinúria e Desfechos Maternos e Perinatais em Gestantes com
Hipertensão Arterial

Sérgio Hofmeister de Almeida Martins-Costa

Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Lopes
Ramos

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas
com requisito para obtenção do título de
Doutor em Medicina

Porto Alegre, 2008

Agradecimentos

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

ao Professor Doutor José Geraldo Lopes Ramos, amigo e orientador, pelo incentivo e seriedade profissional;

ao Professor Doutor Elvino José Guardão Barros, pela cooperação e sugestões apresentadas e pelo empenho à integração entre Nefrologia e Obstetrícia;

à Doutora Janete Vettorazzi, pela dedicação na revisão dos prontuários médicos;

às Doutoradas Germana Benevides, Caroline Maurmman e à Enfermeira Melissa, Hemesath, pelo trabalho de montagem do banco de dados;

ao Professor Doutor Mário Bernardes Wagner, pela assessoria científica e tratamento estatístico dos dados;

à Profa. Maria do Horto Soares Motta, pela revisão da linguagem e padronização técnica do texto;

aos colegas de equipe do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Professora Doutora Helena Von Eye Corleta, Professor Doutor Edison Capp e Doutora Edimarlei Valério, pelo incansável apoio profissional.

Ao meu mestre, Professor Doutor Pedro Luiz Belchior da Costa (*in memoriam*), pelos ensinamentos de medicina, pelo exemplo de integridade e pelas lições de amor à arte de partejar.

Às minhas filhas amadas, Gabriela e Fernanda, pelo encanto que trouxeram à vida,

À Ana Selma, pelo amor e companheirismo.

Sumário

Resumo.....	4
1 Introdução	6
2 Proteinúria na gestação	11
3 Medida da proteinúria em amostra aleatória de urina pela razão proteinúria/creatininúria.....	13
4 Correlação entre proteinúria e desfechos maternos e perinatais	20
5 Justificativa para estudo da proteinúria e desfechos maternos e perinatais	28
5 Justificativa para estudo da proteinúria e desfechos maternos e perinatais	28
6. Objetivos	29
7. Referências bibliográficas	30
8. Artigo em inglês.....	40
9. Considerações finais	63
Anexo 1 – Instrumento de Pesquisa.....	66
Anexo 2 - Termo de Compromisso para Utilização de Dados.....	69

Resumo

Objetivo: Comparar níveis de proteinúria com desfechos maternos e perinatais em gestantes com hipertensão arterial. **Métodos:** Foram revisados 370 prontuários de gestantes com hipertensão arterial e estratificados em 4 grupos segundo diferentes níveis de proteinúria de 24 horas (1: < 300 mg/24h; 2: 300-1999 mg/24h; 3: \geq 2000 mg/24h; 4: \geq 3000 mg/24h) e em 3 grupos segundo os níveis da relação proteinúria / creatininúria (5: RPC < 0,3; 6: RPC 0,3-1,99; 7: RPC \geq 2,0) e comparados com desfechos compostos maternos e perinatais. Os desfechos foram ajustados para as seguintes variáveis: idade materna, cor da pele, índice de massa corporal, tabagismo, número de gestações prévias e idade gestacional ao nascimento. **Resultados:** Na análise da proteinúria de 24 horas (grupos 1, 2, 3 e 4) as ORs para que ocorresse um desfecho materno composto foram de: 1,9 (IC95%; 1,1-3,3) entre os grupos 1 e 2; de 2,9 (IC95%; 1,4-6,0) entre os grupos 1 e 3; e de 3,4 (IC95%; 1,5-7,8) entre os grupos 1 e 4. Para desfechos perinatais compostos, as ORs foram de: 2,5 (IC95%; 1,3-4,7) entre os grupos 1 e 2; de 3,2 (IC95%; 1,5-7,0) entre os grupos 1 e 3; e de 4,0 (IC95%; 1,7-9,1) entre os grupos 1 e 4. Na análise da RPC (grupos 5,6 e 7) as ORs para a ocorrência de um desfecho materno composto foram de 1,8 (IC95%; 1,1-3,2) entre os grupos 5 e 6 e de 3,1 (IC95%; 1,5-6,3) entre os grupos 5 e 7 e, para desfechos perinatais compostos, as ORs foram de 3,0 (IC95% ;1,5-5,9) entre os grupos 5 e 6 e de 3,4 (IC95%; 1,6-7,5) entre os grupos 5 e 7. **Conclusões:** Gestantes hipertensas com proteinúria significativa (\geq 300 mg/24h e/ou RPC \geq 0,3) têm piores desfechos maternos e perinatais do que as sem proteinúria. Aumento na proteinúria de 24 horas, acima do ponto de corte de 300

mg, associa-se a um aumento estatisticamente não-significativo na morbidade materna e perinatal. Aumento na RPC, acima do ponto de corte de 0,3 não está associado a aumento significativo na morbidade materna e perinatal.

Palavras-chave: proteinúria, razão proteinúria/creatininúria, pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional

1 Introdução

Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde, ocorrem, anualmente, mais de 500.000 mortes maternas no mundo, sendo que a cada 7 minutos uma delas é causada por distúrbios hipertensivos da gravidez (von Dadelszen & Magee, 2008). Cerca de 95% destes óbitos acontecem nos países em desenvolvimento (Organização Mundial da Saúde, 2004). Na América Latina, no ano de 2000, foram registradas em torno de 22 mil mortes maternas por complicações no ciclo gravídico-puerperal, sendo duas mil no Brasil (França & Baracat, 2005). Em 2002, no Brasil e no Rio Grande do Sul, respectivamente, a razão de mortalidade materna foi de 74,5 e 56,6 por 100.000 nascidos vivos (Ministério da Saúde, 2005; Secretaria da Saúde, 2006). Nos países desenvolvidos, a razão de mortalidade materna situa-se, na maioria das vezes, abaixo de 10 por 100.000 nascidos vivos (Wen, *et al.*, 2005; Clark, *et al.*, 2008). Nos Estados Unidos da América do Norte, as complicações de pré-eclâmpsia e eclâmpsia continuam sendo a principal causa de mortalidade materna, contribuindo com 16% do total dos óbitos entre 2000 e 2006 e no Canadá os distúrbios hipertensivos na gestação representam a principal indicação de internação materna anteparto (Clark, *et al.*, 2008; von Dadelszen & Magee, 2008). No Brasil, em 2004, foram registradas 1.645 mortes maternas, predominando as causas obstétricas diretas, dentre as quais avultam as doenças hipertensivas com 22,4% dos casos. No Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a análise das causas de morte materna durante 20 anos demonstrou que os distúrbios hipertensivos da gestação continuam sendo a principal causa de óbito, responsáveis por 18,5% do total (Ramos *et al.*, 2003).

Classicamente, pré-eclâmpsia é definida como o desenvolvimento de hipertensão arterial (PA \geq 140/90 mmHg) e proteinúria significativa (\geq 300 mg/ 24 horas) que surgem pela primeira vez após a 20^a semana de gestação (Report, 2000; Martins-Costa *et al.*, 2006). Mais recentemente, pré-eclâmpsia tem sido entendida como uma síndrome clínica materna, definida por hipertensão e disfunção multiorgânica, e como uma síndrome fetal caracterizada por restrição do crescimento intra-uterino (RCIU) e acidose (von Dadelszen & Magee, 2008).

Os distúrbios hipertensivos na gestação podem ser classificados como pré-eclâmpsia / eclâmpsia, hipertensão arterial crônica, hipertensão arterial crônica com pré-eclâmpsia / eclâmpsia sobreposta e hipertensão gestacional transitória (Martins-Costa *et al.*, 2006).

Classifica-se como grave a pré-eclâmpsia que apresente alterações clínicas ou laboratoriais, como consequência do comprometimento de órgãos e sistemas maternos e / ou fetais (tabela 1). As alterações mais encontradas situam-se no fígado, no cérebro, nos rins, nos pulmões, no endotélio, na placenta e na circulação fetal. Na maioria das vezes, pré-eclâmpsia grave evolui com deterioração progressiva da saúde materno-fetal, sendo responsável pelo aumento significativo na morbimortalidade materna e fetal (Deruelle *et al.*, 2005; Sibai *et al.*, 2005). Eclâmpsia é definida como a ocorrência de convulsões tônico-clônicas generalizadas em gestantes sem doença neurológica concomitante que as justifique. Hipertensão arterial crônica na gravidez é caracterizada pela presença de pressão arterial aumentada que precede a gestação ou é constatada antes da 20^a semana gestacional, podendo ocorrer pré-eclâmpsia sobreposta, se a pressão arterial se

elevar ainda mais com surgimento de proteinúria significativa ou incremento de proteinúria pré-existente. Hipertensão arterial gestacional transitória é definida como uma PA maior ou igual a 140/90mmHg na ausência de proteinúria significativa. (Haddad & Sibai, 2005; Martins-Costa *et al.*, 2006).

Tabela 1 – Critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia grave*

Critério	Parâmetro
Pressão arterial	PAS \geq 160 mmHg e/ou PAD \geq 110 mmHg
Sinais de iminência de eclâmpsia	Cefaléia, escotomas cintilantes, visão turva, diplopia
Coagulopatia	Plaquetopenia, hipofibrinogenemia, prolongamento dos testes de coagulação
Disfunção renal	Creatinina sérica > 1,2 mg/dl
Proteinúria	\geq 2.000 mg
Disfunção hepática	Epigastralgia, aumento das transaminases hepáticas
Hemólise	Hiperbilirrubinemia, aumento do DHL
Disfunção respiratória	Edema pulmonar

* Basta a ocorrência de uma das alterações abaixo para confirmar o diagnóstico de PEG (Martins-Costa *et al.*, 2006).

Dentre os fatores predisponentes para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, destacam-se os seguintes: primigestação (60% a 74% das pacientes que desenvolvem pré-eclâmpsia o fazem na primeira gestação), gestação gemelar, história familiar de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, hidropsia fetal não-imunológica, gestação molar, obesidade materna, nova paternidade, diabetes melito, trombofilias,

pré-eclâmpsia em gestação anterior, hipertensão crônica e doença renal. Além desses, outros fatores, tais como, sobrepeso no início da gestação, abortamentos prévios, uso de método anticoncepcional de barreira, gravidez logo após a sexarca e fatores dietéticos (dieta pobre em cálcio) e climáticos (clima frio) também podem estar envolvidos (Belizan & Villar, 1980; Ramos *et al.*, 2002; Stuczynski *et al.*, 2003).

Há consenso na literatura de que os distúrbios hipertensivos estão associados a desfechos maternos e fetais desfavoráveis, quando comparados com os resultados perinatais de gestantes não hipertensas. Além disso, há uma concordância entre os autores, de que o surgimento de proteinúria significativa em uma gestante hipertensa correlaciona-se com maior morbidade materna e fetal (Page & Christianson, 1975). Por outro lado, permanece ainda muita controvérsia em relação ao nível de proteinúria na gestante hipertensa a partir do qual se deve intervir clinicamente (Maybury & Waugh, 2004).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) incide em 7,5% das gestantes brasileiras (Gaio *et al.*, 2001). A maioria das gestantes com HAS que morrem são aquelas com comprometimento em órgãos-alvo, em especial, no fígado (síndrome HELLP) e/ou no sistema nervoso central (eclâmpsia, acidente vascular cerebral). Estima-se que, nos países em desenvolvimento, a eclâmpsia esteja presente em 10% do total de mortes maternas e que morram no mundo, a cada ano, cerca de 50.000 mulheres em consequência dessa complicação. (Duley, 1992; Gaio *et al.*, 2001; Ramos *et al.*, 2003; Yücesoy *et al.*, 2005).

As taxas de complicações e a morbimortalidade em pacientes com pré-eclâmpsia podem variar conforme a gravidade do quadro no momento do diagnóstico, a idade gestacional e a qualidade do manejo clínico das complicações, em especial no crítico período periparto.

Carecemos de bons estudos que analisem os principais fatores de risco para o desenvolvimento de complicações maternas e fetais nas gestantes brasileiras hipertensas. Von Dadelszen & Magee, em uma revisão sobre pré-eclâmpsia publicada em 2008, enfatizaram a importância de redefinir a síndrome materna da pré-eclâmpsia em termos de classificação da gravidade dos casos para identificar com clareza as mulheres e os fetos com risco aumentado de desfechos adversos (von Dadelszen & Magee, 2008). Portanto, é de suma importância a realização de pesquisas que analisem os fatores de risco que possam estar correlacionados com os desfechos maternos e fetais desfavoráveis na população brasileira.

No manejo clínico das pacientes com pré-eclâmpsia, ponderar sinais, sintomas e alterações laboratoriais indicadores de agravamento do quadro constitui uma das atividades fundamentais para a determinação do momento ideal de interrupção da gestação, única forma conhecida de cura da enfermidade. Quando a pré-eclâmpsia se manifesta próximo ao termo da gestação, o tratamento definitivo é facilmente aplicável, visto que, nestes casos, a interrupção da gestação não se associa aos danos neonatais provocados pela prematuridade. Entretanto, com muita frequência, o médico é forçado a decidir entre manutenção ou não da gestação em idades gestacionais muito precoces. Tal decisão tem sido tomada com base em parâmetros clínicos e em exames subsidiários que tenham correlações com

desfechos maternos e fetais. Historicamente, a medida da proteinúria tem sido utilizada como um dos parâmetros balizadores das decisões clínicas. Contudo, não há consenso na literatura sobre o grau de proteinúria que se correlaciona com os desfechos fetais e maternos nas gestantes hipertensas. Portanto é importante que se entenda melhor de que forma a proteinúria se correlaciona com desfechos fetais e maternos, procurando determinar se a medida da proteinúria é ou não um fator discriminante entre os casos de maior e menor gravidade.

2 Proteinúria na gestação

Indivíduos saudáveis apresentam uma excreção urinária de proteínas de 30 a 150 mg durante 24 horas. A proteinúria é formada por albumina (30% a 40%), por globulina (15% a 20%) e pela proteína Tamm-Horsfall (40% a 55%), uma glicoproteína tubular não-plasmática. Em gestantes, em razão do aumento fisiológico da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal, se aceita como limite superior o valor de 300mg de proteinúria em excreção de 24 horas. Na pré-eclâmpsia, a maior parte da proteinúria deve-se à albumina, que aparece de forma anormal devido a uma alteração na barreira da membrana capilar glomerular, permitindo a passagem de proteínas de alto peso molecular (Dunlop & Davison, 1987).

A Sociedade Internacional para Estudo da Hipertensão na Gestação (ISSHP) define como proteinúria significativa a excreção igual ou superior a 300mg em 24 horas. Entretanto, em nenhum estudo, o ponto de corte de 300 mg/24h se

origina da predição de desfechos clínicos (Maybury & Waugh, 2004). Na verdade, o valor de 300 mg/24h foi estabelecido por consenso, a partir de populações de gestantes hípidas, definindo-se como população “anormal” aquela cuja proteinúria se situava acima do percentil 95 (Maybury & Waugh, 2004; Higby *et al.*, 1994; Kuo *et al.*, 1992). Kuo *et al.* (1992) encontraram o percentil 99 para proteinúria em 300 mg/24h entre 17 e 22 semanas de idade gestacional e em 200 mg/24h entre 33 e 36 semanas.

Nas pacientes com pré-eclâmpsia, devido ao vasoespasmo, a taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal estão diminuídos em relação às gestantes hípidas, devendo-se o aumento da proteinúria ao dano na membrana glomerular (Hayashi *et al.*, 2002). Desta forma, o grau de proteinúria pode ser considerado um marcador da gravidade do vasoespasmo renal e de depósitos de material fibrinóide nas células endoteliais. A endoteliose capilar glomerular tem sido vista como a lesão característica da pré-eclâmpsia (Fisher *et al.*, 1981). Apesar disso, tal alteração não é patognomônica de pré-eclâmpsia. Strevens *et al.* (2003) realizaram um estudo de casos e controles em que verificaram que a endoteliose glomerular também ocorre em algumas gestantes normotensas. Na gestação, a proteinúria se deve principalmente a proteínas de alto peso molecular, especialmente albumina, além de hemoglobina, globulinas, transferrina e outras proteínas de menor peso molecular (Alvarez, 1976).

3 Medida da proteinúria em amostra aleatória de urina pela razão proteinúria/creatininúria

Em 1991, Misiani *et al.* demonstraram, em um estudo controlado, maior excreção de albumina durante o dia em mulheres não grávidas e puérperas. Nas primigestas normotensas e nas com pré-eclâmpsia, a variação foi significativamente menor. Estes achados sugerem que a excreção de proteínas na urina das gestantes normotensas ou hipertensas não variava tanto ao longo das 24 horas como nas não-grávidas.

Nos últimos anos, vários pesquisadores publicaram estudos procurando correlacionar a razão proteinúria / creatininúria (RPC) com proteinúria de 24 horas, utilizando a RPC como uma alternativa rápida, facilmente exequível e eficiente para detecção de proteinúria significativa (Ramos *et al.*, 1999; Rodriguez-Thompson & Lieberman, 2001; Neithardt *et al.*, 2002; Yamasmit *et al.*, 2003 e 2004; Blackburn *et al.*, 2004; Rizk *et al.*, 2007; Aggarwal *et al.*, 2008; Papanaha *et al.*, 2008).

Inicialmente, Shaw *et al.* (1983) avaliaram a razão proteinúria / creatininúria em amostra isolada de urina e proteinúria de 24 horas em pacientes ambulatoriais, não grávidas, com doença renal e em controles normais e verificaram que a sensibilidade da RPC realizada pela manhã foi menor, porém a especificidade foi igual à do teste em amostra aleatória de urina.

Em pesquisa envolvendo um grupo de pacientes não-gestantes, Ginsberg *et al.* (1983) também correlacionaram coeficientes menores entre RPC e proteinúria de 24 horas, quando a amostra foi coletada durante a noite ou na primeira urina da

manhã, em comparação com amostras coletadas durante o dia. Os autores sugerem um componente ortostático para explicar a diferença.

Excelente correlação ($r=0,99$; $p<0,001$) entre RPC em amostra urinária e proteinúria de 24 horas em gestantes no terceiro trimestre, com ou sem hipertensão arterial, foi verificada por Boler *et al.* em 1987. Segundo os autores, a correlação entre proteinúria de 24 horas e RPC diminui quando a perda de proteínas em 24 horas é superior a 1000 mg. Jaschevatzky *et al.* (1990), por sua vez, relatam este fato quando a proteinúria de 24 horas em gestantes estava acima de 2000 mg.

Em trabalho publicado em 1997, Saudan *et al.* obtiveram um índice de correlação de Pearson de 0,93 ($p<0,001$) entre RPC e proteinúria de 24 horas superior a 300 mg em gestantes com HAS.

Em 1999, no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, demonstramos um coeficiente de correlação de 0,94 entre RPC em amostra isolada de urina e proteinúria de 24 horas. A especificidade e o valor preditivo positivo foram de 100% para $RPC \geq 0,5$ e uma $RPC \geq 0,3$ correlacionou-se 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 igual ou superior a 300mg/24h foram obtidos com uma RPC de 0,5 (Ramos *et al.*, 1999).

Rodriguez-Thompson & Lieberman (2001) avaliaram a RPC em 138 gestantes hipertensas, tendo 50% delas apresentado proteinúria de 24 horas igual ou acima de 300 mg, com um coeficiente de correlação de Pearson de 0,80

($p < 0,001$) e área abaixo da curva ROC de 0,91 (IC95%; 0,87–0,96). Esses autores tentaram maximizar a sensibilidade considerando os riscos potenciais de perdas de diagnósticos de pacientes com pré-eclâmpsia. Uma RPC inferior a 0,14 excluiu proteinúria de 24 horas igual ou superior a 300 mg, mas a especificidade foi de apenas 51%. Para melhorar a especificidade, mantendo uma sensibilidade de pelo menos 90%, os autores escolheram como critério de positividade o valor da RPC a partir de 0,19, obtendo uma especificidade de 70%. O valor preditivo negativo foi de 87%. A maioria dos resultados falso-positivos e falso-negativos situou-se entre 250 mg e 350 mg em 24 horas.

Neithardt *et al.* (2002) obtiveram um índice de correlação de Pearson de 0,93 entre RPC e proteinúria de 24 horas. Baseados no método de regressão linear múltipla, concluíram por não haver efeito de fatores de confusão como idade materna, idade gestacional e paridade.

Hayashi *et al.* (2002) dosaram a RPC e a relação albuminúria / creatininúria (RAC), em amostra urinária de mulheres não-grávidas, gestantes normotensas e gestantes com pré-eclâmpsia, tendo verificado aumento dos dois parâmetros no grupo de gestantes normotensas em relação às não-grávidas e que foi ainda maior no grupo de pré-eclâmpticas em relação ao de gestantes normotensas, mais marcadamente na RAC do que na RPC.

Em revisão sistemática de onze artigos publicados entre 1987 e 2003, Côté *et al.* (2004) concluíram por uma acurácia razoável da RPC como método de detecção de proteinúria significativa, destacando a necessidade de validação local

para seu uso, devido à grande variação dos pontos de corte adotados em análises laboratoriais realizadas em diferentes locais.

Realizando um estudo de coorte em 208 gestantes com hipertensão arterial, Blackburn *et al* (2004) concluíram que uma RPC de até 0,1 tem valor preditivo negativo de 100% para excluir proteinúria de 24 horas e que uma RPC de 0,4 ou mais, tem valor preditivo positivo de 100% para diagnosticar proteinúria significativa.

Em um dos trabalhos de Yamasmit *et al.*, (2003) foi registrada forte correlação ($r = 0,929$; $p < 0,001$) entre RPC e proteinúria de 24 horas em gestantes com pré-eclâmpsia. Em outro, publicado um ano depois, foi indicado como melhor ponto de corte para a RPC o valor igual ou superior a 0,25, com acurácia de 95,2% , sensibilidade de 96,6% e especificidade de 92,3% (Yamasmit *et al.*,2004).

Em 2005, Price *et al.* publicaram, na revista *Clinical Chemistry*, uma revisão sistemática da literatura com dezesseis estudos das medidas da RPC em amostra aleatória de urina em relação à proteinúria de 24 horas, incluindo gestantes com pré-eclâmpsia e doença renal. Foi utilizada a razão de probabilidade para determinar a habilidade da RPC para prever a presença ou ausência de proteinúria significativa. As sensibilidades e especificidades dos testes variaram entre 69% e 96% e 41% e 97% respectivamente. Os valores preditivos positivos e negativos oscilaram entre 46% e 95% e 45% e 98% respectivamente. As razões de probabilidades positivas situaram-se entre 1,8 e 16,5, e as razões de probabilidade negativas, entre 0,06 e 0,35. A razão de probabilidade cumulativa negativa para os 10 estudos de proteinúria em pré-eclâmpsia foi de 0,14 (IC95%; 0,09-0,24). Os autores concluíram

que a RPC em amostra aleatória de urina serve melhor para descartar a presença de proteinúria significativa em medidas de excreção urinária de 24 horas.

Em estudo realizado em uma série de 353 gestantes com pré-eclâmpsia, Chan *et al.* (2005) demonstraram que, nelas, o aumento da RPC estava associado com um aumento do risco de efeitos adversos maternos (RR = 1,003: IC95%;1,002-1,004) e fetais (RR = 1,44: IC95%; 1,08-1,92). Entretanto, os autores não conseguiram identificar, no momento do diagnóstico, um ponto de corte específico na RPC que pudesse ser usado como um valor de rastreamento definitivo para desfechos adversos fetais ou maternos.

Em 2005, no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA, avaliamos a RPC em amostra urinária de 75 gestantes hipertensas, 38 delas com pré-eclâmpsia, para verificar se a RPC apresentava variação significativa em diferentes períodos do dia e se a primeira coleta, quando a paciente chegava para atendimento, correlacionava-se com a proteinúria de 24h com a mesma precisão. Para se ter certeza de que a proteinúria de 24 horas havia sido corretamente coletada, foi avaliada a creatininúria de 24 horas, que deveria estar acima de 600 mg. A RPC correlacionou-se fortemente (índices de correlação de Spermann iguais ou superiores a 0,8) com a proteinúria de 24h nos diferentes momentos do dia ($p < 0,001$), assim como com a primeira coleta realizada na chegada da paciente ($p = 0,003$). A curva ROC corroborou estes achados, com áreas abaixo da curva com valores iguais ou acima de 0,930 (Valério *et al.*, 2005).

Por outro lado, em 2006, Wikström *et al.* publicaram estudo no qual avaliaram 31 gestantes com pré-eclâmpsia e encontraram uma fraca correlação entre a RCA em amostras aleatórias de urina ao longo do dia e a proteinúria de 24 horas. A diferença entre os resultados dos trabalhos talvez possa ser explicada pelo fato de que a medida de proteinúria de 24 horas no estudo de Wikström *et al.* não ter sido controlada pela medida da creatinúria de 24 horas, podendo ter havido erros de coleta.

Para diagnóstico de proteinúria significativa, Saikul *et al.* (2006) avaliaram a RPC em coleta de 4 horas de urina, em 164 gestantes com hipertensão arterial, sendo que 112 (68,3%) apresentavam pré-eclâmpsia. Os autores consideraram 0,3 como o valor mais preciso para diagnóstico de pré-eclâmpsia. A sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e o negativo foram, respectivamente, de 81% e 88% e 93% e 71%.

Rizk *et al.* (2007) usando como ponto de corte para melhor prever proteinúria significativa um valor de RPC acima de 0,19, obtiveram sensibilidade, especificidade, valor preditivos positivo e negativo, respectivamente, de 80,4% e 68,8% e 80,4% e 68,8%. A área sob a curva ROC para prever proteinúria significativa foi de 0,82 (IC95%; 0,73 - 0,92, $p < 0,001$).

Em trabalho publicado também em 2007, Wheeler *et al.* avaliaram prospectivamente a correlação entre RPC e proteinúria de 24 horas em 126 pacientes com pré-eclâmpsia, tendo demonstrado forte correlação entre ambas. Uma RPC abaixo de 0,21, teve valor preditivo negativo de 83,3% para proteinúria de

24 horas de 300 mg , e uma inferior a 3,0 teve um valor preditivo negativo de 100% para proteinúria de 24 horas de 5000 mg.

Em 2008, Papanna *et al.* elaboraram uma revisão sistemática feita em bancos de dados eletrônicos (Medline, Cinhal e Cochrane) para estimar a precisão da RPC na predição de uma proteinúria de 24 horas de 300mg em gestantes hipertensas. Foram identificados sete estudos com 1.717 pacientes que cumpriram com os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Os autores encontraram sensibilidade de 90% a 99% e especificidade de 33% a 65% para uma RPC de 0,13 a 0,15, sensibilidade de 81% a 99% para uma RPC de 0,3 e sensibilidade de 85% a 87% e especificidade de 96% a 97% para uma RPC de 0,6 a 0,7.

Na revisão sistemática dos estudos sobre a capacidade diagnóstica da RPC para proteinúria significativa em gestantes hipertensas, publicados entre 1980 e 2007, Côté *et al.* (2008) selecionaram nove estudos com 1.003 gestantes hipertensas evidenciando, para um ponto de corte de 30 mg/mmol, uma sensibilidade de 83,6% (IC95%; 77,5 - 89,7) uma especificidade de 76,3% (IC95%; 72,6 - 80,0), uma razão de probabilidade negativa de 0,21 e uma razão de probabilidade positiva de 3,53. Os autores concluíram que uma RPC inferior a 30 mg/mmol constitui um bom teste para excluir proteinúria de 24 horas igual ou acima de 300 mg e afirmaram haver indubitável necessidade de informações acerca da validade do teste para detecção de desfechos adversos na gestação de pacientes com pré-eclâmpsia.

Finalmente, em 2008, Aggarwal et al. publicaram estudo no qual avaliaram a acurácia da RPC em amostra aleatória de urina para predição de proteinúria significativa em 120 pacientes com pré-eclâmpsia, tendo sido verificada associação significativa entre os dois métodos ($r = 0,596$; $p < 0,01$). Com um ponto de corte da RPC superior a 0,14 como preditor de proteinúria significativa, encontraram sensibilidade de 72%, especificidade de 75%, valor preditivo positivo de 94,9 e valor preditivo negativo de 29,2%.

4 Correlação entre proteinúria e desfechos maternos e perinatais

São conflitantes os achados dos estudos correlacionando proteinúria com desfechos maternos e fetais desfavoráveis em gestações de mulheres com HAS. Vários deles demonstraram que a associação de hipertensão arterial com proteinúria significativa correlacionava-se a piores desfechos maternos e fetais (Page & Christianson, 1976; Friedmann & Neff, 1977; Sibai & Anderson, 1986, Sibai *et al.*, 1998; Ferrazani *et al.*, 1990; Brown & Buddle, 1996; North *et al.*, 1999; Coelho *et al.*, 2004; Ivanov & Stoikova, 2005; Deruelle *et al.*, 2006; Furukawa *et al.*, 2006), enquanto outros não conseguiram demonstrar esta associação (Schiff *et al.*, 1996; Hall *et al.*, 2002; Buchbinder *et al.*, 2002; Newmann *et al.*, 2003).

Há mais de três décadas, Page e Christianson em um estudo prospectivo de 13.000 gestantes verificaram que, nas grávidas com HAS, proteinúria de duas cruzes ou mais em fita reagente associava-se a aumento na taxa de mortalidade fetal, a crescimento fetal restrito e a morbidade neonatal (Page & Christianson, 1976).

Em 1990, Ferrazani *et al.*, avaliando desfechos clínicos em 444 gestantes com HAS, demonstraram que gestantes com HAS crônica leve sem proteinúria significativa tinham desfechos gestacionais semelhantes aos das gestantes não-hipertensas. Entretanto, quando a HAS associou-se à proteinúria significativa, houve 10% de descolamentos prematuros de placentas, 30% de crescimentos intra-uterinos restritos e taxa de mortalidade perinatal de 24%. Além disso, quando a proteinúria em fita reagente era igual ou superior a uma cruz, os níveis de ácido úrico eram mais altos, os pesos e os percentiles dos neonatos eram menores e havia mais partos antes da 37^a semana de idade gestacional.

Brown e Buddle, em 1995, mostraram que, em gestantes hipertensas, duas cruces de proteinúria em fita reagente apresentavam uma taxa de até 50% de testes falso-positivos. Em outro estudo publicado um ano mais tarde, esses mesmos autores observaram, por análise univariada em 825 gestantes com pré-eclâmpsia, que hiperuricemia, proteinúria e hipertensão grave estavam significativamente associadas com altas taxas de complicações maternas e fetais (Brown & Buddle, 1.996).

Schiff *et al.* avaliando 66 gestantes com pré-eclâmpsia grave que foram submetidas a tratamento conservador, demonstraram que a proteinúria aumentou em média 600 mg a cada período de 24 horas de tratamento conservador. Não foram constatadas diferenças nos desfechos maternos e fetais entre as gestantes com aumentos significativos na proteinúria e aquelas com pequenos ou nenhum aumento. Incidência de síndrome HELLP, descolamento prematuro de placenta e escores Apgar no 5^o minuto foram semelhantes nos dois grupos. Os autores

concluíram que nem o grau nem a taxa de aumento de proteinúria durante o tratamento conservador das pré-eclâmplicas são preditores importantes dos desfechos maternos ou perinatais (Schiff *et al.*, 1996).

Seshadri e Venkataraman (1997) estudaram de maneira retrospectiva os desfechos perinatais de 216 gestantes com HAS, comparando as com e sem proteinúria significativa, e verificaram que a mortalidade perinatal e o nascimento de crianças pequenas para a idade gestacional foram significativamente menos freqüentes no grupo de gestantes sem proteinúria.

Sibai *et al.*, analisando os desfechos perinatais de 763 gestantes com HAS crônica, arroladas em um ensaio clínico multicêntrico sobre uso de ácido acetilsalicílico em dose baixa para prevenção de pré-eclâmpsia, registraram que a freqüência da enfermidade não foi afetada pela presença de proteinúria no início do estudo (27% nas gestantes com proteinúria e 25% nas sem proteinúria). Entretanto, gestantes hipertensas com proteinúria no início do estudo, tiveram significativamente mais partos com menos de 35 semanas (36% vs. 16%, OR= 3,1: IC95%; 1,8-5,3), e mais recém-nascidos pequenos para idade gestacional (23% vs. 10%, OR= 2,8: IC95%; 1,6-5,0) (Sibai *et al.*, 1998).

North *et al.*, em estudo prospectivo de casos controles, comparando mulheres com pré-eclâmpsia e gestantes com hipertensão gestacional transitória, obtiveram uma razão de chance para doença materna grave de 4,8 (IC95%; 2,4-9,5) com a presença de proteinúria. Doença materna grave ocorreu em 26,5% das gestantes com hipertensão transitória e em 63,4% das pacientes com pré-eclâmpsia.

Um terço das pacientes com pré-eclâmpsia tiveram partos pré-termo, sendo que 15,5% tiveram seus partos com menos de 33 semanas de gestação e 19,7%, entre 33 e 36 semanas. Nas gestantes classificadas como portadoras de hipertensão transitória, a doença materna grave foi mais freqüente nas com uma cruz de proteinúria (41,7%) do que nas com proteinúria ausente (15,9%), com OR de 3,8 (IC95%; 1,5-9,8) (North *et al*,1999).

Em uma série prospectiva de 340 mulheres pré-eclâmplicas, Hall *et al.* notaram que nem o aumento significativo da proteinúria, nem a presença de proteinúria maciça estavam associados com desfecho desfavorável para a mãe ou para o feto, quando comparados com pequenos aumentos de perda protéica pela urina, ou com proteinúria abaixo de 5000 mg/24 horas (Hall *et al.*, 2002).

Em 2002, Buchbinder *et al.*, em uma análise secundária de dados de 598 gestantes que haviam tido pré-eclâmpsia em gestação anterior e que foram arroladas em um ensaio clínico multicêntrico para prevenção da pré-eclâmpsia com ácido acetilsalicílico , também observaram desfechos maternos e fetais semelhantes entre gestantes com hipertensão leve, com pré-eclâmpsia leve e normotensas, segundo o grau de proteinúria. Nesse mesmo estudo, parto com menos de 37 semanas e fetos pequenos para idade gestacional foram mais freqüentes nas pacientes com hipertensão arterial grave sem proteinúria do que nas com pré-eclâmpsia leve. Da mesma forma, nas pacientes com hipertensão grave, a presença de proteinúria significativa não se associou com aumentos no risco de parto pré-termo ou de fetos pequenos para idade gestacional.

Avaliando 209 gestantes com pré-eclâmpsia, Newmann *et al.* demonstraram que no grupo das com proteinúria de 24 horas acima de 10 g não houve aumento na morbimortalidade materna, se comparado ao grupo das com menos excreção de proteínas. Proteinúria maciça estava associada com início mais precoce de pré-eclâmpsia, idade gestacional menor no parto e taxas mais altas de complicações da prematuridade. Entretanto, após pareamento pela idade gestacional, o grau de proteinúria não teve efeito significativo no desfecho neonatal, sugerindo que a morbidade neonatal era uma função da prematuridade e não da proteinúria (Newmann *et al.*, 2003)

Coelho *et al.* estudaram 334 gestantes hipertensas, estratificando a proteinúria em quatro grupos, segundo seu grau (I. < 0,3 g; II. 0,3-1,0 g; III. 1,0 – 2,0 g e IV. > 2 g em 24 horas). Nas pacientes com excreção protéica acima de 2000 mg, houve maior ocorrência de síndrome de HELLP, eclâmpsia, parto pré-termo, escores de Apgar no quinto minuto abaixo de sete, nascimento de crianças pequenas para idade gestacional, óbitos neonatais, menor peso ao nascer e PA diastólica mais alta. Os autores concluíram que a presença da proteinúria e a elevação de seus níveis associam-se a aumento nas complicações maternas e fetais (Coelho *et al.*, 2004).

Em um estudo prospectivo de 197 gestantes hipertensas, Waugh *et al.* procuraram determinar o ponto de corte da proteinúria de 24h (300mg ou 500 mg) que poderia melhor predizer alguns desfechos perinatais adversos (hipertensão grave, peso ao nascer abaixo do percentil 10, parto pré-termo e uma análise composta de alterações bioquímicas e hematológicas). O ponto de corte de 300mg/24 horas mostrou um desempenho pior como preditor de desfechos

desfavoráveis, e o de 500mg evidenciou uma razão de probabilidade estatisticamente positiva para hipertensão grave (LR = 1,51, IC95%; 0,99 - 2,28), peso ao nascer abaixo do percentil 10 (LR = 1,72 , IC95%; 1,11 – 2,66) e alterações bioquímicas (LR = 2,47, IC95%; 1,22 – 5,01). Os autores sugeriram que o ponto de corte para proteinúria de 24 h deveria ser maior igual ou superior a 500mg (Waugh *et al.*,2005).

Avaliando 544 gestantes ao longo de 10 anos, Ivanov & Stoikova, registraram que a perda protéica elevada está associada positivamente com baixo peso ao nascimento e com baixos escores de Apgar no 5º minuto. Segundo os autores, perda protéica deveria ser utilizada não somente como um fator de prognóstico materno, mas também de desfechos perinatais.

Deruelle *et al.*, em observação retrospectiva de 453 pacientes com pré-eclâmpsia, avaliaram por regressão logística cinco fatores de risco independentes associados ao risco de complicações pós-parto, a saber: ascite ou edema pulmonar (RR=1,84; IC95% de 1,01-3,37), plaquetas séricas abaixo de 100.000/mm³ (RR = 1,96, IC95%; 1,18 - 3,36), ácido úrico sérico acima de 3,6 (RR = 2,36, IC95%; 1,22 - 4,52), creatinina sérica acima de 1,2 (RR = 2,99, IC95%; 1,32 - 6,78) e proteinúria acima de 5 g/L (RR = 1,8, IC95%; 1,06 - 3,05). As principais complicações pós-parto foram: febre (9%), abscesso (6,6%), transfusão de sangue (5,7%), coagulação intravascular disseminada (2,2%) e complicações tromboembólicas (1,5%) (Deruelle *et al.*, 2006).

Em um estudo retrospectivo de uma série de 79 gestantes com hipertensão arterial e proteinúria e de 19 com hipertensão gestacional sem proteinúria em relação aos padrões de frequência cardíaca fetal intra-parto, Furukawa *et al.* classificaram as pacientes com proteinúria e hipertensão arterial em dois grupos (< 3 cruces e \geq 3 cruces em fita reagente), tendo demonstrado, através de análise de regressão logística múltipla, que a piora da proteinúria aumenta o risco de desacelerações tardias da frequência cardíaca fetal (OR = 5,5, IC95%; 2,4-12,9) (Furukawa *et al.*, 2006).

Como pode ser visto (tabela 2), os estudos publicados até hoje comparando o grau de proteinúria com desfechos clínicos e perinatais em gestações de mulheres hipertensas, têm resultados controversos e metodologias muito variadas. Uma vez que as evidências científicas disponíveis não ratificam nem refutam a associação da elevação da proteinúria com aumento de resultados maternos e perinatais desfavoráveis, a recomendação de que o grau de proteinúria por si só deva ser levado em consideração para indicar o momento do nascimento, deve ser considerada, no mínimo, controversa, até que se obtenha mais clareza sobre este tema.

Tabela 2 –Estudos correlacionando proteinúria com desfechos maternos e perinatais

Estudo	Proteinúria (parâmetro avaliado)	Desfecho	n	Resultado/Conclusão
Page & Christianson, 1976	≥ 2 cruces em fita reagente	Mortalidade fetal RCIU Morbidade neonatal	13.000	Piores desfechos nas pacientes com proteinúria
Ferrazani <i>et al.</i> , 1990	Proteinúria de 24 h ≥ 300mg	DPP RCIU Mortalidade perinatal	444	Piores desfechos nas pacientes com proteinúria
Schiff <i>et al.</i> , 1996	Aumento na proteinúria de 24 h	HELLP DPP APGAR no 5º minuto	66	Sem diferença de desfechos nas pacientes com ou sem proteinúria. Elevação na proteinúria não piorou desfechos
Seshadri & Venkataraman, 1997	Proteinúria de 24 h ≥ 300mg	Mortalidade perinatal RNs PIG	216	Piores desfechos nas pacientes com proteinúria
Sibai <i>et al.</i> , 1998	Proteinúria de 24 h ≥ 300mg	Partos < 35 semanas RNs PIG	763	Piores desfechos nas pacientes com iproteinúria
North <i>et al.</i> , 1999	Proteinúria de 24 h ≥ 300mg	Doença materna grave	1.496	Piores desfechos nas pacientes com proteinúria
Hall <i>et al.</i> , 2002	Proteinúria de 24 h ≥ 300mg	Desfechos compostos maternos e fetais	340	Sem diferença de desfechos nas pacientes com ou sem proteinúria
Buchbinder <i>et al.</i> , 2002	Proteinúria de 24 h ≥ 300mg Aumento na proteinúria	Partos pré-termo RNs PIG	598	Sem diferença de desfechos nas pacientes com ou sem proteinúria.
Newmann <i>et al.</i> , 2003	Proteinúria de 24 h > 10 g	Morbimortalidade materna e perinatal	209	Sem diferença de desfechos quando resultados pareados por idade gestacional.
Coelho <i>et al.</i> , 2004	Proteinúria de 24 h > 2,0 g	HELLP, eclâmpsia, PA elevada, parto pré-termo, Apgar < 7, RNs PIG, mortalidade neonatal	334	Piores desfechos nas pacientes com proteinúria
Waugh <i>et al.</i> , 2005	Proteinúria de 24 h > 500mg	HAS grave RNs PIG	197	Proteinúria de 24 horas de 500mg discriminou melhor os desfechos desfavoráveis do que a de 300 mg.
Ivanov & Stoikova, 2005	Aumento na proteinúria	RNs PIG Apgar mais baixo no 5º minuto	544	Piores desfechos nas pacientes com mais proteinúria
Deruelle <i>et al.</i> , 2006	Proteinúria de 24 h > 5,0 g	Febre, abscesso, transfusão de sangue, CIVD, tromboembolia	453	Piores desfechos nas pacientes com proteinúria 24h ≥ 5,0 g
Furukawa <i>et al.</i> , 2006	≥ 3 cruces em fita reagente	Desacelerações tardias de FCF	98	Piora da proteinúria aumentou o risco de desacelerações tardias da FCF.

5 Justificativa para estudo da proteinúria e desfechos maternos e perinatais

Apesar de não haver consenso entre os autores sobre a existência ou não de associação entre proteinúria e/ou seu grau de excreção com alteração nos desfechos maternos e perinatais, a medida da proteinúria tem sido utilizada para a tomada de decisões clínicas relevantes, tais como internação hospitalar ou não e mesmo a interrupção ou não de gravidez pré-termo. Questões como ser ou não a medida da proteinúria um fator discriminante entre os casos de maior ou menor gravidade, ou estabelecer os níveis de proteinúria a partir dos quais os desfechos fetais e maternos se alteram, permanecem sem resposta. Além disto, a literatura médica apresenta somente um estudo (Chan, 2005) que compara a relação proteinúria / creatininúria com desfechos clínicos. A quase totalidade das pesquisas sobre RPC a comparam com a medida da proteinúria de 24 horas.

A busca de respostas para estas relevantes questões clínicas são, portanto, justificativas suficientes para que um estudo correlacionando proteinúria com desfechos clínicos seja desenvolvido.

6. Objetivos

Verificar, em gestantes com hipertensão arterial, a existência ou não de associação entre diferentes níveis de proteinúria de 24 horas e desfechos maternos e perinatais desfavoráveis.

Verificar, em gestantes com hipertensão arterial, a existência ou não de associação entre diferentes níveis da relação proteinúria/creatininúria em amostra de urina e desfechos maternos e perinatais desfavoráveis.

7. Referências bibliográficas

1. Aggarwal N, Suri V, Soni S, Chopra V, Kohli HS. A prospective comparison of random urine protein-creatinine ratio vs 24-hour urine protein in women with preeclampsia. *Medscape J Med* 2008; 10(4):98.
2. Alvarez RR. Hypertensive Disorders in Pregnancy: Toxemias of Pregnancy, Preeclampsia, Eclampsia. In: Alvarez, RR. *The Kidney in Pregnancy*. 1th ed. New York: Wiley, 1976: 113-132.
3. Belizan JM, Villar J. The relationship between calcium intake and edema, proteinuria, and hypertension gestosis: an hypothesis. *Am J Clin Nutr* 1980; 33(10): 2202-2210.
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 (S1): 37.
5. Boler L, Edward AZ, Gleicher N. Quantitation of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine samples. *Obstet & Gynecol* 1987; 70(1):99-100.
6. Brown MA, Buddle ML. Inadequacy of dipstick proteinuria in hypertensive pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1995; 35:366-369.
7. Brown MA, Buddle ML. Hypertension in pregnancy: maternal and fetal outcomes according to laboratory and clinical features. *Med J Aust* 1996; 165(7):360-365.

8. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, MacPherson C, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, VanDorsten P, Landon 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.
9. Chan P, Brown M, Simpson JM, Davis G. Proteinuria in pre-eclampsia: how much matters? *British J Obstet Gynaecol*. 2005; 112(3):280-285.
10. Chua S, Redman CW. Prognosis of preeclampsia complicated by 5 grams or more of proteinuria in 24 hours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 43:9-12.
11. Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, Herbst MA, Meyers JA, Hankins GD. Maternal Death in the 21st century : causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(1):1-5.
12. Coelho TM, Martins MG, Viana E, Mesquita MRS, Camano L, Sass N. Proteinúria nas síndromes hipertensivas da gestação: prognóstico materno e perinatal. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50(2):207-213.
13. Côté A-M, Brown M a, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM Magee LA. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *British Med J* 2008; 336: 1003-1006.
14. Deruelle P, Coudoux E, Ego A, Houfflin-Debargé V, Codaccioni X, Subtil D. Risk factors for post-partum complications after preeclampsia and HELLP syndrome A

- study in 453 consecutive pregnancies. *Europ J of Obstet and Gynecol and Reprodu Biol* 2006; 125:59–65.
15. Duley L. Maternal mortality associates with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *British J Obstet Gynecol* 1992; 99:547-553.
 16. Dunlop D, Davison JM. Renal haemodynamics and tubular function in human pregnancy. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol*. 1987; 1:769-788.
 17. Ferrazani S, Caruso A, de Carrolis S, Martino IV, Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:366-371.
 18. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and late prognosis. *Medicine* 1981; 60:267-278.
 19. França AR, Baracat EC. Ministério da Saúde e FEBRASGO juntos na implementação do Pacto Nacional pela Redução da Mortalidade Materna e Neonatal. *Jornal da FEBRASGO* 2005; 12(2):7.
 20. Friedman EA, Neff RK. *Pregnancy Hypertension*, PSG Publishing Company, Inc. 1977: 237
 21. Furukawa S, Sameshima H, Ikenouse T. Intrapartum late deceleration develops more frequently in pre-eclamptic women with severe proteinuria. *J Obstet Gynaecol Res*. 2006; 32(1): 68-73.

22. Gaio DS, Schimdt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchetein L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertension in Pregnancy* 2001; 20:269-281.
23. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309:1543-1546.
24. Haddad B, Sibai B. Expectant management of severe preeclampsia: propped candidates and pregnancy outcome. *Clinical Obstet and Gynecol* 2005; 48(1):430-440.
25. Hall DR, Odentaal HJ, Steyn DW, Grové D. Urinary protein excretion and expectant management of early onset, severe pre-eclampsia. *Internat J of Gynecol & Obstet* 2002; 77:1-6.
26. 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 Disease* 2002; 39(2):392-400.
27. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khord T, Langer O. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 1994; 171: 984-989.
28. Ivanov S, Stoikova V. Association between the protein loss and the perinatal outcome in preeclamptic pregnant women. *Akush Ginekol(Sofia)* 2005; 44(7):11-15.

29. 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.
30. Kuo VS, Koumanantakis G, Gallery EDM. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 1992; 167:723-728.
31. Martins-Costa, SH, Ramos JG, Barros E, Vettorazzi-Stuczynski J, Brietzke E. Doença hipertensiva na gravidez. In: Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL e Magalhães JA. eds. *Rotinas em Obstetrícia*. 5ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2006:389-406.
32. Maybury H, Waugh J. Proteinuria in pregnancy – just what is significant? *Fetal and Maternal Medicine Review* 2004; 16:171-195.
33. Ministério da Saúde do Brasil. Pacto Nacional pela Redução da Mortalidade Materna e Neonatal. Disponível em: www.dtr2002.saude.gov.br/proesf/14-Material/Info/PactoAprovadoTripartite.pdf. acessada em 06 de novembro de 2008.
34. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Manual dos Comitês de Mortalidade Materna. 3ª ed. Brasília, 2005.
35. Misiani R, Marchesi D, Tirabochi G, Gualandris L, Pagani R, Goglio A, Amuso G, Muratore D, Bertuletti P, Massazza M. Urinary Albumin Excretion in Normal Pregnancy and Pregnancy-Induced Hypertension. *Nephron* 1991; 59:416-422.

36. 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; 186:883-886.
37. Newman MG, Robichaux AG, Stedman CM, Jaekle RK, Fontenot T, Dotson T, Lewis D. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1):264-268
38. North RA, Taylor RS, Schellemborg JC Evaluation of a definition of pre-eclampsia. *British J Obstet Gynaecol* 1999; 106:767-774.
39. Organização Mundial da Saúde. Mortalidade Materna em 2000: Estimativas desenvolvidas pela OMS, UNICEF e UNFPA. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2004.
40. Page EW, Christianson R. Influence of blood pressure changes with and without proteinuria upon outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126:821-829.
41. Papanna R, Mann LK, Kovides RW, Glantz JC. Proteine/Creatinine Ratio in Preeclampsia. A systematic review. *Obsterics & Gynecology* 2008; 112(1):135-144.
42. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria; a systematic review. *Clinical Chemistry* 2005; 51(9):1577-1586.

43. Ramos JGL, Martins-Costa SH, Matias M, Guerin YL, Barros E. Urinary protein/creatinin ratio in pregnant women. *Hypertension in Pregnancy* 1999; 18:209-218.
44. Ramos JGL, Stuczynski JV, Martins-Costa S, Brietzke E. Environmental Temperature and Preeclampsia Association. *Hypertension in Pregnancy* 2002; 21(S1): 59.
45. Ramos JGL, Martins-Costa S, Vettorazzi-Stuczynski J, Brietzke E. Mortalidade materna em hospital terciário do Rio Grande do Sul - Brasil: um estudo de 20 anos. *Rev Bras Gin Obst* 2003; 25(6):431-436.
46. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(1): 1-22.
47. 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):272-277.
48. 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):808-811.
49. Saikul S, Wiriyasirivaj B, Charoenchinont P. First 4-hour urinary protein-creatinine ratio for diagnosis of significant proteinuria in preeclampsia. *J Med Assoc Thai*. 2006; 89 Suppl 4:42-46.

50. Saudan PJ, Brown MA, Farrel T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:1159-1164.
51. Schiff E, Friedman AS, Kao L, Sibai BM. The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1313-1316.
52. Secretaria da Saúde e Secretaria da Coordenação e Planejamento do Rio Grande do Sul. Disponível em: www.scp.rs.gov.br/principal.asp
53. Seshadri L Venkataraman I. Hypertension in Pregnancy Outcomes, proteinuric vs. nonproteinuric. *The J of Reprod Med.* 1997; 42:88-90.
54. Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson JD. Protein Creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *British Med J* 1983; 287:929-932.
55. Sibai BM, Anderson GD. Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in the first trimester. *Obstet Gynecol* 1986; 67:517-522.
56. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanof M, MacPherson C, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Dombrowski M. Risk factors for preeclampsia, abruption placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998; 339:667-671.
57. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365:785-99.

58. Strevens H, Wide-Swenson D, Hansen A, Horn T, Ingemarsson I, Larsen S, Willner J, Olsen S. Glomerular endotheliosos in normal pregnancy and pre-eclampsia. *British J Obstet Gynecol* 2003; 110(9):831-833.
59. Stuczynski JV, Ramos JGL, Martins-Costa SH. Influência da temperatura ambiental no desenvolvimento da doença hipertensiva específica da gestação. *Fêmina* 2003; 31(5):435-438.
60. 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; 24:213-221.
61. Von Dadelszen P, Magee L. What matters in preeclampsia are the associated adverse outcomes: the view from Canada. *Current Opinion in Obstet and Gynecol.* 2008; 20:110-115.
62. Waugh J, Bell SC, Kilby MD, Lambert P, Shennan A, Halligan A. Urine Protein Estimation in Hypertensive Pregnancy: Which Thresholds and Laboratory Assay Best Predict Clinical Outcome? *Hypertension in Pregnancy* 2005; 24(3):291-302.
63. Wen SW, Huang L, Liston R, Heaman M, Baskett T, I.D. Rusen ID, Joseph, Michael K.S, Kramer S. Severe maternal morbidity in Canada, 1991–2001. *Can Med Assoc J.* 2005; 173(7):1-7.
64. Wheeler TL, Blackhurst DW, Dellinger EH, Ramsy PS. Usage of spot urine protein to creatinine ratios in the evaluation of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196(5):465.e1-465.e4.

65. Wikström A-K, Wikström J, Larsson A, Olovsson M. Random albumin/creatinine ratio for quantification of proteinuria in manifest pre-eclampsia. *British J Obstet Gynaecol* 2006; 113(8):930-4.
66. 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.
67. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Charoenvidhya D, Uerpairojki 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):227-229.
68. Yücesoy G, Ozkan S, Bodur H, Tan T, Caliskan E, Vural B, Corakci A. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 273(1):43-49.

8. Artigo em inglês

Proteinuria in Hypertensive Pregnant Women: Maternal and Perinatal Outcomes

Sérgio Hofmeister Martins-Costa^{1,2,3}, Janete Vettorazzi³, Caroline Maurmman³, Germana Benevides³, Melissa Hemessath³, Elvino Guardão Barros^{1,4,5}, José Geraldo Lopes Ramos^{1,2,3}

¹ Postgraduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

² Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

³ Gynecology and Obstetrics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil.

⁴ Department de Internal Medicine, School of Medicine, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

⁵ Nephrology Service, HCPA, Porto Alegre, Brazil.

Running title: Proteinuria and outcomes in hypertensive pregnant women

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

Corresponding author

Dr. Sérgio Hofmeister Martins-Costa

Rua Ramiro Barcelos, 2350/11^o andar

CEP 900350 003 - Porto Alegre, RS - Brazil

Tel. +55 51 2101.8117

E-mail: scosta@hcpa.ufrgs.br

Abstract

Objective: Compare proteinuria levels and adverse outcomes in hypertensive pregnant women. Methods: A total of 370 medical charts from hypertensive pregnant women were reviewed and stratified into 4 groups according to different 24-hour proteinuria levels (1. < 300mg/24h; 2. 300-1999mg/24h; 3. \geq 2000 mg/24h; 4. \geq 3000 mg/24h) and 3 groups according to proteinuria / creatininuria ratio levels (5. PCR < 0.3; 6. PCR 0.3-1.99; 7. PCR \geq 2.0) and compared with composite maternal and perinatal outcomes. The outcomes were adjusted for maternal age, skin color, body mass index, smoking, number of previous pregnancies, and gestational age at birth. Results: In the 24-hour proteinuria analysis (groups 1, 2, 3 and 4) to obtain a composite maternal outcome the ORs were: 1.9 (CI 95%; 1.1-3.3) between groups 1 and 2; 2.9 (CI 95%; 1.4-6.0) between groups 1 and 3; and 3.4 (CI 95%; 1.5-7.8) between groups 1 and 4. For composite perinatal outcomes, the ORs were: 2.5 (CI 95%; 1.3-4.7) between groups 1 and 2; 3.2 (CI 95%; 1.5-7.0) between groups 1 and 3; and 4.0 (CI 95%; 1.7-9.1) between groups 1 and 4. In the PCR analysis (groups 5, 6 and 7) to obtain a composite maternal outcome the ORs were: 1.8 (CI 95%; 1.1-3.2) between groups 5 and 6; and 3.1 (CI 95%; 1.5-6.3) between groups 5 and 7 and for composite perinatal outcomes the ORs were: 3.0 (CI 95%; 1.5-5.9) between groups 5 and 6; and 3.4 (CI 95%; 1.6-7.5) between groups 5 and 7. Conclusions: Hypertensive pregnant women with significant proteinuria (\geq 300mg/24H and/or PCR \geq 0.3), had worse maternal and perinatal outcomes than those without proteinuria. Increases in 24-hour proteinuria, above the cut-off of 300mg, are associated with a statistically non-significant increase in maternal and perinatal morbidity. PCR

increase above the cut-off of 0.3 are not associated with a significant increase in maternal and perinatal morbidity.

Key words: Proteinuria, protein/creatinine Ratio, preeclampsia, gestational hypertension.

Introduction

Hypertension is still one of the major causes for maternal and perinatal morbidity and mortality all over the world. The occurrence of significant proteinuria in hypertensive pregnant women has been associated to worse maternal and perinatal outcomes (1). Significant proteinuria in pregnancy has been defined as an excretion higher than or equal to 300mg in 24 hours. However, there are no studies in which the cut-off of 300mg/24h originates from the prediction of clinical outcomes (2). In fact, the value of 300 mg/24 hours was established by consensus from populations of healthy pregnant women, with the definition for an “abnormal” population being those whose proteinuria was above the 95th percentile (2).

Management of pregnant women with preeclampsia and pre-term pregnancy is based on the attempt to either extend pregnancies up to the term or interrupt them pre-term when clinical and/or laboratorial markers indicate an excessive risk to allow the pregnancy to continue (3). Traditionally, highly increased levels of 24-hour proteinuria have been one of the parameters that define preeclampsia as severe, and are used, among other indicators, as a parameter to justify pregnancy interruption before the term. However, there is a strong controversy among authors about which level of 24-hour proteinuria is related with unfavorable maternal and/or fetal outcomes to the extent of justifying pregnancy interruption before the term. Yet, there is plenty of doubt in the literature of whether in hypertensive pregnant women the increase in proteinuria levels is actually associated with the worsening of maternal and perinatal outcomes (1, 4-16).

The objective of this study is to assess whether there is an association between composite maternal or perinatal outcomes at different levels of 24-hour proteinuria, and at different levels of the urinary protein/creatinine ratio (PCR) in a group of hypertensive pregnant women.

Method

A retrospective cohort study of hypertensive pregnant women who were admitted and gave birth at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) from January 1999 to December 2004 was assessed by reviewing their medical charts. All those charts that contained hypertension diagnostic (blood pressure higher than or equal to 140/90mmHg), live fetus at admission, at least one full collection of 24-hour proteinuria before birth, and at least one random sample collection of urine with protein and creatinine measurement were selected for analysis.

The criteria for exclusion from the study were: nephropathy previous to pregnancy, twin pregnancies, data of interest not present in the medical records.

The selected patients were stratified according to four levels of 24-hour proteinuria (1. < 300mg; 2. 300-1999mg; 3. \geq 2000 mg; 4. \geq 3000 mg) and three levels of PCR (5. < 0.3; 6. 0.3 -1.9; 7. > 2.0) assessed as to the occurrence of one or more composite maternal and perinatal outcomes. Those outcomes were defined as the worst measured parameters and recorded in the chart among the following alterations: systolic pressure higher than or equal to 160 mmHg, diastolic pressure higher than or equal to 110 mmHg, platelet count below 100,000 mm³, lactate

dehydrogenase (LDH) count higher than 600 mg/dl; disseminated intravascular coagulation (DIC), *abruption placentae*, HELLP syndrome, eclampsia, perinatal death, cerebral hemorrhage of the newborn, respiratory distress syndrome of newborn, neonatal sepsis, newborn small for the gestational age (SGA). Newborns were defined as being SGA when their weight at birth was below the 10th percentile according to the Alexander weight table (17).

Categorical variables were described through counts and percentages. The combined outcomes were formed by counting the occurrence of events of interest within a clinical spectrum. To compare both the 24-hour proteinuria and the protein/creatinine ratio groups a logistic regression model was used for the possible confounding effects of age, skin color, smoking, body mass index, gestational age at birth and number of pregnancies. The significance of the findings was established by the Wald test used in this regression model. The force of association was expressed by the odds ratio with its respective intervals of confidence of 95%. The adopted level of significance was 5%. The data was processed and analyzed with the aid of the SPSS program version 15.0.

This project was approved by the Ethics Committee from the HCPA.

Results

There were 25,267 births between January 1999 and December 2004 at the HCPA. Among those patients, 1,236 charts were separated for initial analysis which contained the diagnostic for any one of the forms of Hypertension. From this sample, 424 charts were selected for analysis which presented all the criteria for inclusion. Additionally, 54 other charts were excluded as they presented the following criteria for exclusion: nephropathy previous to pregnancy (twenty); data of interest not present in the medical records (twenty one); and twin pregnancies (thirteen). Thus, 370 charts of hypertensive pregnant women remained for final analysis, stratification and comparison. Population characteristics can be seen in Table 1.

Ninety patients presented 24-hour proteinuria below 300mg (group 1), 174 presented 24-hour proteinuria between 300 and 1999 mg (group 2), 106 were higher than 2000 mg (group 3) and 75 were higher than 3000 mg (group 4).

Patients with significant proteinuria had more chance of presenting composite maternal and perinatal outcomes than patients without significant proteinuria (Figures 1 and 2). Increases in the degree of proteinuria among proteinuric patients are associated to a statistically non-significant increase in maternal and perinatal outcomes (Figures 1 and 2). The chance of either having a newborn being admitted in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) or having a small for gestational age newborn was greater in the group of patients with significant proteinuria (Figures 3 and 4). Likewise, in proteinuric patients, the chance of having a newborn admitted in

the NICU or having a SGA newborn does not increase with the augmentation of proteinuria levels (Figures 3 and 4).

Of the 370 patients assessed, ninety two presented PCR below 0.3 (group 5), 162 presented PCR between 0.3 and 1.99 (group 6), and 116 had a PCR higher than 2.0 (group 7).

Patients with $PCR \geq 0.3$ had more chance of presenting composite maternal and perinatal outcomes when compared to patients with $PCR < 0.3$ (Figures 5 and 6). Increases in the degree of PCR among patients with $PCR > 0.3$ were not followed by increased in composite maternal and perinatal outcomes (Figures 5 and 6), nor by an increase in the probability of having a newborn admitted in the NICU or having a SGA newborn (Figure 7 and 8).

Discussion

This study confirms previous findings that significant proteinuria in hypertensive pregnant women is associated to worse maternal and perinatal outcomes, even after adjusting for confounding factors such as gestational age and smoking (1, 4). The fact that in this study, 24-hour proteinuria higher than or equal to 300 mg was associated to unfavorable maternal and perinatal outcomes reinforces the use of this cut-off as a marker to diagnose preeclampsia. Also, increments in 24-hour proteinuria higher than 300 mg seem to be associated with worse maternal and perinatal outcomes. However, it was not possible to demonstrate statistically significant differences between those groups of proteinuric patients. This could be

due to the total number of patients in each group. Nevertheless, for clinical practice purposes, it could be suggested that in preeclamptic patients, the increase in proteinuria is not a strong marker for unfavorable maternal and perinatal outcomes. Therefore, it seems logical that, when making relevant clinical decisions, such as interrupting a pregnancy before the term, we should pay more attention to other maternal and/or fetal risk markers.

The main finding in this study was to demonstrate that a protein/creatinine ratio in a random sample of urine higher than or equal to 0.3 is associated to worsened maternal and perinatal outcomes in hypertensive pregnant women. Almost all previous studies correlated PCR with 24-hour proteinuria and not with clinical outcomes (18, 19, 20). One single previous study compared PCR with clinical outcomes (21). In that study, Chan and collaborators demonstrated that in patients with preeclampsia the increase in PCR in a urine sample was associated with the increased risk of maternal (RR = 1.003; CI 95%, 1.002-1.004) and fetal (RR = 1.44; CI 95%, 1.08-1.92) adverse outcomes. However, the authors did not manage to identify at the time of diagnostic a specific cut-off in PCR that could be used as a definite tracking value for adverse fetal or maternal outcomes.

The present study suggests that similarly to the cut-off of 300 mg for 24-hour proteinuria, we should consider a PCR > 0.3 as discriminatory for significant proteinuria in those patients, clearly identifying a group of hypertensive pregnant women with a higher probability of having unfavorable maternal and perinatal clinical outcomes. On the other hand, the fact that in patients with PCR higher than 0.3 it was not possible to demonstrate that additional increments are associated with worse

maternal and perinatal outcomes points to the usefulness of this test as a diagnostic, but not to monitor clinical worsening, mainly in pregnancies very far from the term, where more specific tests could be launched to assess maternal and fetal risks.

In general terms, this study reinforces the importance of proteinuria to discriminate a group of hypertensive pregnant women under higher risk and also demonstrates that the protein/creatinine ratio in a random urine sample is a simple, quick and effective method to be used in clinical management of pregnant women with arterial hypertension.

Conclusions

In hypertensive pregnant women, a 24-hour proteinuria equal to or higher than 300 mg or a PCR in a random urine sample equal to or higher than 0.3 are associated with worse maternal and perinatal outcomes. Increases in 24-hour proteinuria or PCR in proteinuric patients are not good markers for maternal and perinatal outcomes.

Conflict of interest statement

The authors declare that there are no conflict of interest relating to this article.

References

1. Page EW, Christianson R. Influence of blood pressure changes with and without proteinuria upon outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126:821-829.
2. Maybury H. Waugh J. Proteinuria in pregnancy – just what is significant? *Fetal Matern Med Rev* 2004; 16:171-195.
3. Martins-Costa SH, Ramos JG, Barros E, Vettorazzi-Stuczynski J, Brietzke E. Hypertensive disease in pregnancy. In: Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL e Magalhães JA, eds. *Rotinas em Obstetrícia*. 5th ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2006:389-406.
4. Friedman EA, Neff RK. *Pregnancy Hypertension*, Littleton (MA): PSG Publishing Company, Inc., 1977: 237
5. Sibai BM, Anderson GD. Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in the first trimester. *Obstet Gynecol* 1986; 67:517-522.
6. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanof M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruption placentae, and adverse neonatal

- outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998; 339: 667-671.
7. Ferrazani S, Caruso A, de Carolis S, Martino IV, Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1990 ; 162: 366-371.
 8. Brown MA, Buddle ML. Hypertension in pregnancy: maternal and fetal outcomes according to laboratory and clinical features. *Med J Aust* 1996; 165: 360-365.
 9. Schiff E, Friedman AS, Kao L, Sibai BM. The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1313-1316.
 10. Hall DR, Odentaal HJ, Steyn DW, Grové D. Urinary protein excretion and expectant management of early onset, severe pre-eclampsia. *Intern J Gynecol Obstet* 2002; 77: 1-6.
 11. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 66-71.
 12. Newman MG, Robichaux AG, Stedman CM, Jaekle RK, Fontenot T, Dotson T, et al. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188: 264-268

13. Coelho TM, Martins MG, Viana E, Mesquita MRS, Camano L, Sass N. Proteinúria nas síndromes hipertensivas da gestação: prognóstico materno e perinatal. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50:207-213.
14. Ivanov S, Stoikova V. Association between the protein loss and the perinatal outcome in preeclamptic pregnant women. *Akush Ginekol.* 2005;44:11-15.
15. Deruelle P, Coudoux E, Ego A, Houfflin-Debarge V, Codaccioni X, Subtil D. Risk factors for post-partum complications after preeclampsia and HELLP syndrome A study in 453 consecutive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125:59-65. Epub 2005 Aug 22.
16. Furukawa S, Sameshima H, Ikenouse T. Intrapartum late deceleration develops more frequently in pre-eclamptic women with severe proteinuria. *J Obstet Gynaecol Res.* 2006; 32:68-73.
17. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996; 87:163-168.
18. Ramos JG, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YL, Barros E. Urinary protein/creatinine ratio in pregnant women. *Hypertens Pregnancy* 1999; 18:209-218.
19. Papanna R, Mann LK, Kovides RW, Glantz JC. Proteine/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 135-144.
20. Côté AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, Magee LA. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in

hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ* 2008; 336:1003-1006.

Epub 2008 Apr 10.

21. Chan P, Brown M, Simpson JM, Davis G. Proteinuria in pre-eclampsia: how much matters? *BJOG* 2005; 112:280-285.

Table 1. Characteristics of the study population

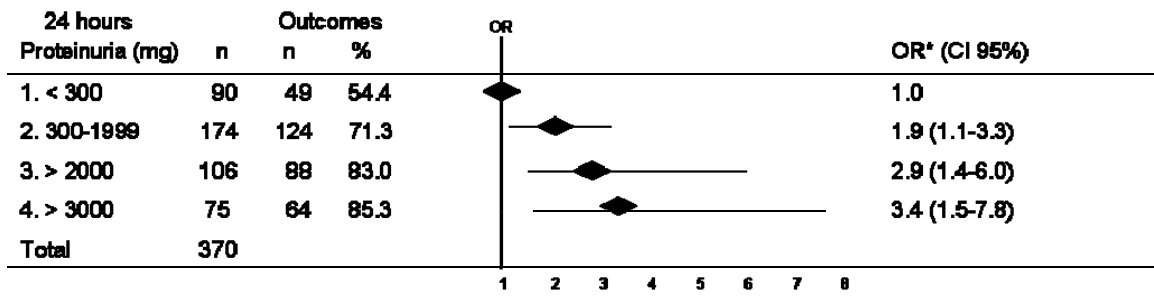
(n = 370 hypertensive pregnant women)

Age	28.1 ± 1.4*
Skin color (white)	298 (78.4%)
Parity	2 (1-3)**
Mother's patient with PE	32 (8.6%)
Sister's patient with PE	34 (9.2%)
Previous pregnancy with PE***	76 (34.4%)

Data presented with numbers (%), average ± SD* or median (interquartil range, 25th - 75th percentiles)**.

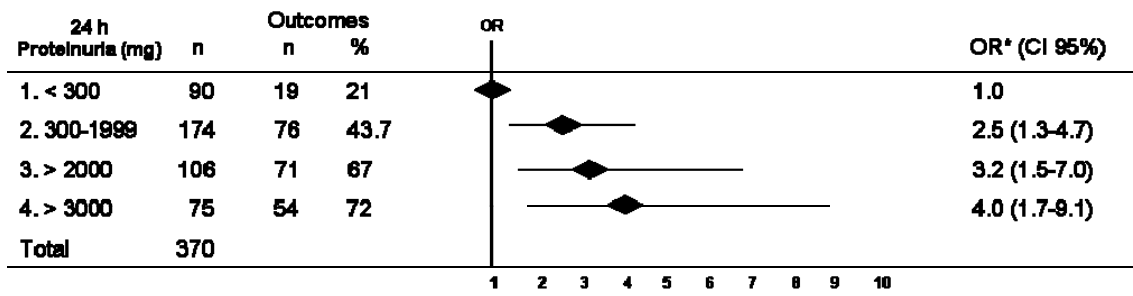
***n = 296 (with al least one previous pregnancy)

Figure 1. Maternal composites outcomes and levels of 24-hour proteinuria among hypertensive pregnant women



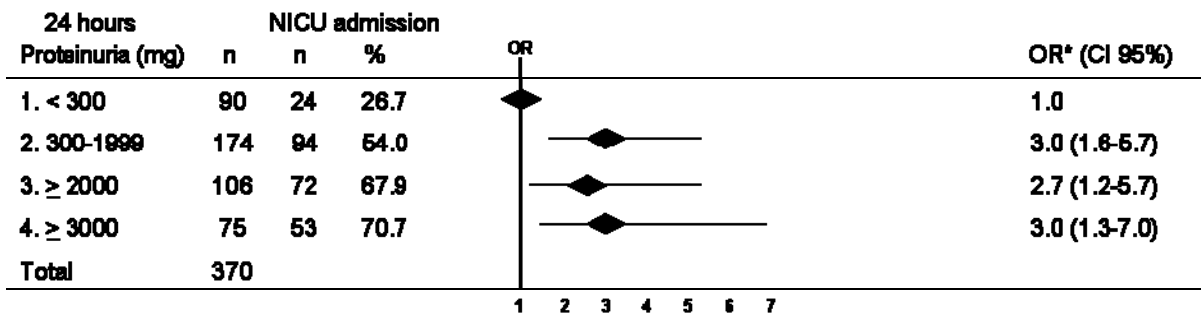
*Adjusted Odds Ratio.
 p = 0.21 between groups 2 and 3.
 p = 0.15 between groups 2 and 4.

Figure 2. Perinatal composites outcomes and levels of 24-hour proteinuria among hypertensive pregnant women



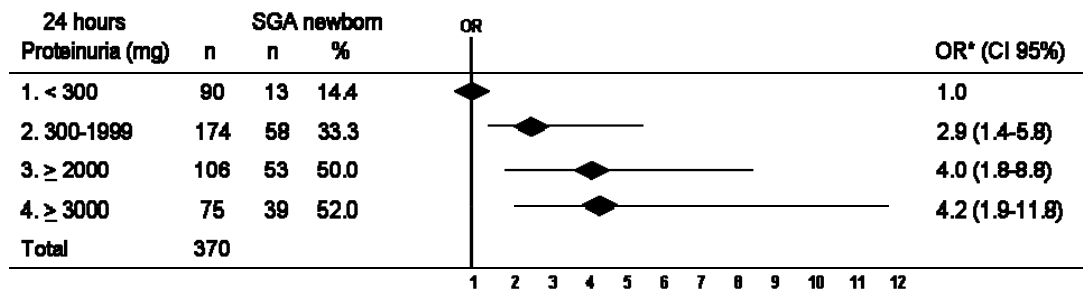
*Adjusted Odds Ratio.
 p = 0.36 between groups 2 and 3.
 p = 0.14 between groups 2 and 4.

Figure 3. Occurrence of Neonatal Intensive Care Unit (NICU) admission and levels of 24-hour proteinuria among hypertensive pregnant women



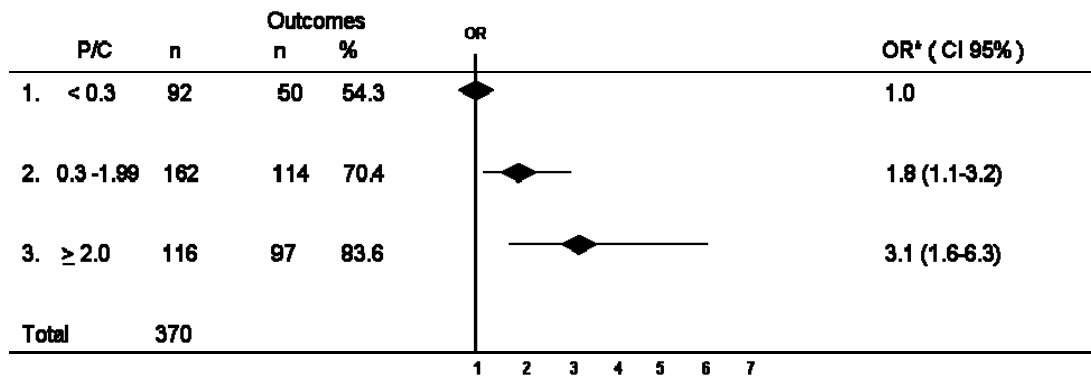
*Adjusted Odds Ratio.
 p = 0.69 between groups 2 and 3
 p = 0.98 between groups 2 and 4

Figure 4. Occurrence of small for gestational age (SGA) newborns and levels of 24-hour proteinuria among hypertensive pregnant women



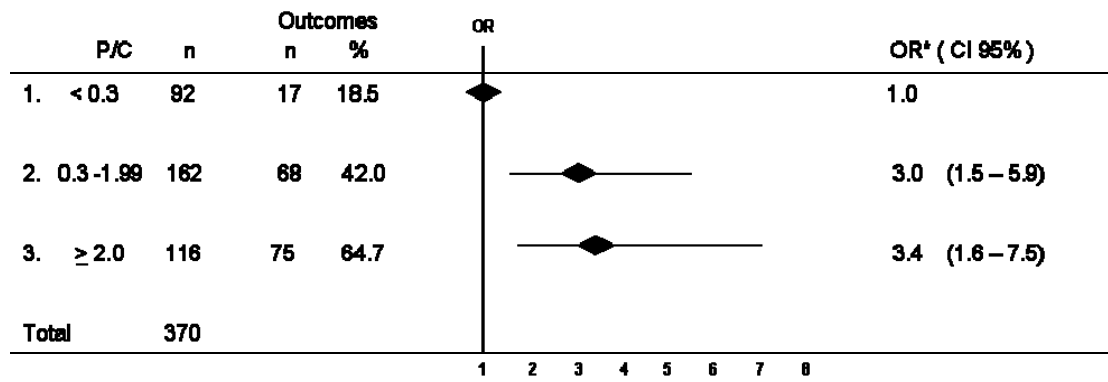
*Adjusted Odds Ratio.
 $p = 0.26$ between groups 2 and 3
 $p = 0.26$ between groups 2 and 4

Figure 5. Maternal composites outcomes and levels of protein / creatinine ratio (PCR) on random urine sample among hypertensive pregnant women



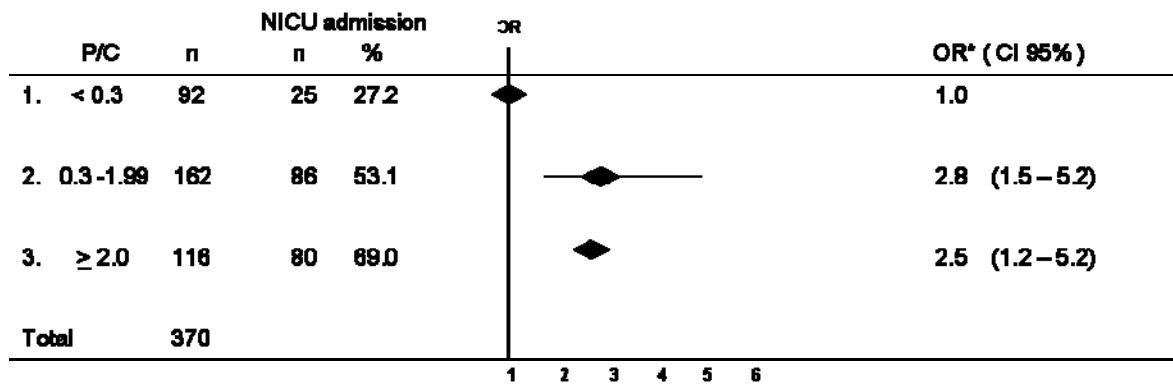
*Adjusted Odds Ratio.
 p = 0.12 between groups 2 and 3.

Figure 6. Perinatal composites outcomes and levels of protein / creatinine ratio (PCR) on random urine sample among hypertensive pregnant women



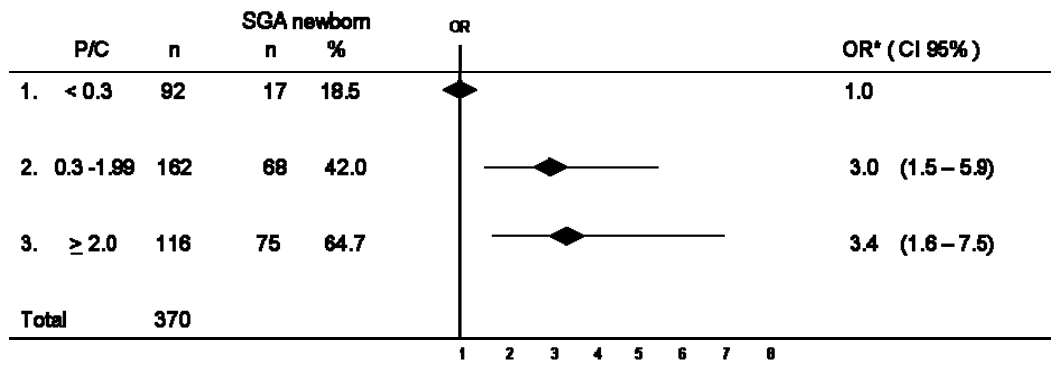
*Adjusted odds Ratio.
p = 0.62 between groups 2 and 3.

Figure 7. Occurrence of Neonatal Intensive Care Unit (NICU) admission and levels of protein / creatinine ratio (PCR) on random urine sample among hypertensive pregnant women



*Adjusted Odds Ratio.
 p = 0.71 between groups 2 and 3.

Figure 8. Occurrence of small for gestational age (SGA) newborns and levels of protein / creatinine ratio (PCR) on random urine sample among hypertensive pregnant women.



*Adjusted Odds Ratio.
p = 0.62 between groups 2 and 3

9. Considerações finais

Este estudo confirma achados anteriores de que proteinúria significativa em gestantes hipertensas está associada a piores desfechos maternos e perinatais, mesmo ajustando-se para variáveis confundidoras, como idade gestacional e tabagismo. O fato de que, nesta pesquisa, proteinúria de 24 horas igual ou acima de 300 mg se associou a desfechos maternos e perinatais desfavoráveis, reforça a utilização deste ponto de corte como um marcador para o diagnóstico de pré-eclâmpsia. Também os incrementos na proteinúria de 24 horas acima de 300 mg parecem associar-se a piores desfechos maternos e perinatais. Entretanto, não foi possível demonstrar diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de pacientes proteinúricas, fato que pode ter relação com o número de participantes de cada grupo, ou seja, a diferença poderia se tornar estatisticamente significativa se fosse aumentado o número de gestantes avaliadas. De qualquer modo, em termos de conduta na prática clínica rotineira, pode-se depreender que, no mais das vezes, em pacientes pré-eclâmpicas, o aumento da proteinúria não é um marcador muito forte para desfechos maternos e perinatais desfavoráveis. Portanto, parece recomendável que, quando a tomada de decisões clínicas relevantes for imperiosa, como, por exemplo, a interrupção de uma gestação em fetos muito pré-termo, devemos dar mais atenção a outros marcadores de risco para o feto e/ou para a gestante, tais como estudo da hemodinâmica feto-materna, crescimento fetal, função hepática materna, alterações da crase sangüínea, ou sinais de comprometimento do sistema nervoso central.

O principal achado deste estudo foi a demonstração de que uma relação proteinúria / creatininúria em amostra aleatória de urina igual ou superior a 0,3 está associada à piora de desfechos maternos e perinatais em gestantes hipertensas. A quase totalidade das pesquisas anteriores correlacionava RPC com proteinúria de 24 horas e não com desfechos clínicos. O único estudo que comparou RPC com desfechos clínicos foi o de Chan *et al.* (2005), no qual demonstraram que, em pacientes com pré-eclâmpsia, o aumento da relação proteína/creatinina em amostra de urina estava associado com maior risco de desfechos adversos maternos e fetais. Entretanto, os autores não conseguiram identificar, no momento do diagnóstico, um ponto de corte específico para a RPC que pudesse ser usado como um valor de rastreamento definitivo para desfechos adversos maternos ou perinatais.

O estudo atual sugere que, à semelhança do ponto de corte de 300 mg para proteinúria de 24 horas, devemos considerar uma RPC acima de 0,3 como discriminatória para proteinúria significativa nestas pacientes, identificando claramente um grupo de gestantes hipertensas com maior probabilidade de ter desfechos clínicos desfavoráveis. Por outro lado, o fato de que, nas pacientes com RPC acima de 0,3, não tenha sido possível demonstrar que incrementos adicionais estão associados com piores desfechos, aponta para a utilidade deste teste como diagnóstico, mas não para monitorização do agravamento clínico, principalmente em gestações muito pré-termo, para as quais se pode lançar mão de testes mais específicos para avaliar os riscos maternos e perinatais.

Em conclusão, este estudo demonstra que, em gestantes hipertensas, a proteinúria de 24 horas igual superior a 300 mg, ou a razão proteinúria / creatininúria

em amostra de urina igual ou superior a 0,3 estão associadas a piores desfechos e que aumento na proteinúria de 24 horas ou na RPC em pacientes já proteinúricas, não são bons marcadores para prever desfechos maternos e perinatais adversos.

Anexo 1 – Instrumento de Pesquisa

ASSOCIAÇÃO ENTRE PROTEINÚRIA E DESFECHOS FETAIS E MATERNOS EM GESTANTES HIPERTENSAS

SERVIÇO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA – HCPA/PROTOCOLO DE PESQUISA

Nome:Prontuário:.....

Data de Nascimento:...../...../19.... cor: (1) Branca (2) Não branca

DATA INTERNAÇÃO:/...../.....**ALTA:**...../...../..... **IG**.....semanas

PRESSÃO ARTERIAL À INTERNAÇÃO:

Máxima nas primeiras 24 horas:

FUMO na gestação: (1) sim (2) não

HISTÓRIA PRÉVIA/ FAMILIAR: PE em gest. anterior: (1) sim (2) não (3) não tem informação

MÃE teve PE: (1) sim (2) não (3) não tem informação

IRMÃ teve PE: (1) sim (2) não (3) não tem informação/não tem irmã

DIABETES: (1) sim (2) não Qual? (1) DMI (2) DMII (3) DMG **INSULINA** : () sim () não

DOENÇAS PRÉVIAS : (1) sim (2) não Qual : (1) anemia (2) ITU (3) Tireopatia (4) IRC (5) LES (6) Asma (7) HAS crônica (8) Outra:.....

MEDICAÇÃO: () metildopa ()propranolol ()atenolol () hidralazina vo ()hctz

DIAGNÓSTICO NO MOMENTO DA BAIXA: (1) PEL (2) PEG (3) HELLP (4) Eclâmpsia (7) PEL sobreposta (8) PEG sobreposta (9) HAS (11) HAS TRANSITÓRIA (19) Aumento da PA sem diagnóstico firmado

Outro(s)

diagnóstico(s):.....

DIAGNÓSTICO FINAL: (1) PEL (2) PEG (3) HELLP (4) Eclâmpsia (7) PEL sobreposta (8) PEG sobreposta (9) HAS (11) HAS TRANSITÓRIA (19) Aumento da PA sem diagnóstico firmado

Outro(s)

diagnóstico(s):.....

Motivo para interrupção da gestação:

.....

Uso de corticosteróide para maturidade pulmonar: sim não

PA máxima antes do parto / cesariana:...../.....mmHg

Crise hipertensiva no dia do nascimento com tratamento medicamentoso: sim não

NASCIMENTO: Data:...../...../..... **Número** de dias de conduta conservadora:.....

IGsemanas

Tipo de parto: parto cesárea **Tipo de anestesia:** BPD BSA geral

Indicação da cesárea: (1) DCP; (2) SFA; (3) DPP; (4) apres. Anômala; (5) falha de indução; (6) colo desfavorável à indução;
(7) cesárea iterativa Outro(s) motivo(s):.....

LA: claro tinto de mecônio meconial espesso

COMPLICAÇÕES MATERNAS: sim não

Internação em CTI: sim não Número de dias:.....

Transusão de hemoderivados: sim não Número de unidades:

Sangue: sim não; Plasma: sim não; Plaquetas: sim não; Crioprecipitado: sim não

Hematoma de episiotomia: sim não; Seroma de ferida operatória: sim não;

Infecção de ferida operatória: sim não; Atonia uterina: sim não; DPP: sim não;

AVC hemorrágico: sim não; Histerectomia puerperal: sim não;

Perda de função renal ($cr \geq 2,0$): sim não; CIVD: sim não;

Outra(s) complicação materna:.....

RN:PESO..... Apgar:...../.....Classificação do RN: AIG; PIG; GIG; Capurro:semanasdias

RN necessitou de internação na UTI neonatal? sim não. No do prontuário do RN:.....

Complicações no RN: sim não; Morte do RN: sim não;

Hemorragia intraventricular : sim não; Síndrome da angústia respiratória: sim não;

Icterícia: () sim () não; Taquipnéia transitória: () sim () não ; Hipoglicemia: () sim () não;

Convulsões: () sim () não; Outra(s) complicações do RN:

.....

Tabela de exames:

Exame	Internação Data:	Maior gravidade Data:
Proteinúria em fita		
Proteinúria de amostra		
Creatinina de amostra		
RPC		
Proteinúria de 24h		
Creatinúria de 24h		
Cálcúria de 24h		
Hematócrito		
Hemoglobina		
Plaquetas		
Creatinina sérica		
Ácido úrico		
SGPT		
SGPT		
LDH		
INR		
Bilirrubina total		

Anexo 2 - Termo de Compromisso para Utilização de Dados

Título do Projeto

Associação entre proteinúria e desfechos fetais e maternos em gestantes com distúrbios hipertensivos da gestação	Cadastro nº GPPG 02-412
--	----------------------------

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Esclarecem, ainda, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, ___ de _____ de 200_.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Sérgio H. Martins-Costa	
José Geraldo Lopes Ramos	
Janete Vettorazzi	
Germana Benevites	
Melissa Hemessath	

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - GPPG