

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**TESTES URINÁRIOS PARA PREDIÇÃO DE PRÉ-  
ECLÂMPsia: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-  
ANÁLISE**

Ticiane Codevila da Silva Mathias

Porto Alegre

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**TESTES URINÁRIOS PARA PREDIÇÃO DE PRÉ-  
ECLÂMPsia: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-  
ANÁLISE**

Ticiane Codevila da Silva Mathias

Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para obtenção do título de Mestre em Medicina:  
Ciências Médicas, da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Programa de Pós Graduação  
em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2016

## Agradecimentos

Ao Prof Dr José Geraldo Lopes Ramos pelo incentivo e confiança no meu trabalho;

Aos meus pais pelo apoio e amor incondicionais;

Ao meu esposo Jeferson pela paciência, companheirismo e amor;

À minha filha Mariana pela felicidade que trouxe à minha vida.

## Resumo

**Introdução:** A pré-eclâmpsia é uma síndrome hipertensiva gestacional caracterizada por hipertensão (pressão sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou diastólica  $\geq 90$  mmHg) e proteinúria ( $> 300\text{mg}/24\text{h}$ ) após a 20ª semana de gestação. Sua incidência varia de 2-10%. A patogênese da pré-eclâmpsia não é totalmente entendida, mas a disfunção endotelial provocada por fatores placentários na circulação materna desempenha papel central, aumentando a permeabilidade capilar glomerular e levando a proteinúria. Outros marcadores urinários têm sido testados, com resultados bastante heterogêneos.

**Objetivos:** **Objetivo 1:** realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os testes urinários utilizados na predição da pré-eclâmpsia; **Objetivo 2:** determinar a acurácia dos testes urinários na predição da pré-eclâmpsia

**Estratégias de busca:** Foram pesquisadas as bases de dados PubMed, MedLine, LILACS and ScieLo, de 2000 a 2016. Os termos utilizados na busca foram: “urinary and tests and preeclampsia”, “tests and pred\$ and preeclampsia”, “urin\$ and pred\$ and preeclampsia”, “pred\$ and preeclampsia”.

**Seleção dos estudos e extração dos dados:** Foram incluídos estudos de coorte ou transversais que utilizavam testes urinários durante a gestação para predição de pré-eclâmpsia. Doze (5178 gestantes) de 518 artigos preenchem os critérios de inclusão. Utilizamos o QUADAS para avaliar a qualidade dos artigos.

**Análise dos dados:** A partir das tabelas 2x2, foram calculados para cada estudo (com intervalo de confiança de 95%): sensibilidade, especificidade e *likelihood* ratios. A heterogeneidade foi avaliada usando o teste qui-quadrado para heterogeneidade. Os dados foram analisados utilizando o software R com o *package* mada. Todas as estimativas foram obtidas usando modelo de efeitos randômicos.

**Resultados:** A calciúria apresentou o maior valor de likelihood ratio positivo (24,33) e a proteinúria em fita reagente apresentou o menor (1,63). A podocitúria apresentou a melhor sensibilidade e especificidade (97% e 100%). A relação p/c apresentou a menor sensibilidade (41%) e a proteinúria em fita reagente a pior especificidade (12%). O teste com maior acurácia foi a podocitúria (DOR 9.52), seguido pela relação p/c de um estudo (DOR 4,51), da microalbuminúria (DOR 3,76) e da calciúria (DOR 3,75). Em contrapartida, o teste com pior resultado foi a proteinúria medida com fita reagente (DOR 0.55). O DOR da meta-análise foi 2.55, mostrando uma baixa acurácia dos testes urinários na predição da pré-eclâmpsia.

**Limitações:** A falta de uniformidade dos métodos utilizados nos estudos dificulta a comparação dos resultados.

**Conclusão:** Os testes urinários utilizados na predição da pré-eclâmpsia apresentam baixa acurácia (DOR 2.55), sendo necessários mais estudos para avaliar melhor a validade ou não do uso desses marcadores como preditores de PE na prática clínica.

## **Abstract**

**Background:** Preeclampsia is a hypertensive disorder of pregnancy characterized by hypertension (systolic blood pressure  $\geq 140$  and/or diastolic blood pressure  $\geq 90$ ) and significant proteinuria ( $\geq 300\text{mg}/24\text{h}$ ) after 20 weeks of gestational age. Its incidence varies from 2 to 10%. The pathogenesis is not clearly understood, but the endothelial dysfunction caused by the placental factors that reach the maternal circulation plays a central role, increasing the glomerular capillary permeability and inducing proteinuria. Other urinary markers have been tested, with very heterogeneous results.

**Objectives: Objective 1** – To perform a systematic review of the literature about the urinary tests used to predict preeclampsia. **Objective 2-** To determine the accuracy of the urinary tests in the prediction of preeclampsia.

**Search Strategy:** We searched the following sources from 2000 to 2016: PubMed, MedLine, LILACS and ScieLo. We use the terms “urinary and tests and preeclampsia”, “tests and pred\$ and preeclampsia”, “urin\$ and pred\$ and preeclampsia”, “pred\$ and preeclampsia”.

**Study selection and data extracted procedures:** All cohort or cross-sectional studies reporting data on the relationship between a predictive urinary test that was performed during pregnancy and the development of preeclampsia were eligible for inclusion. Twelve (5178 pregnant) of 518 articles met the inclusion criteria. We used QUADAS to assess the quality of the papers.

**Data synthesis:** From the two by two tables, we calculated the following parameters for the different tests with their 95% confidence intervals for individual studies: sensitivity, specificity and likelihood ratios. Heterogeneity was assessed using the chi-squared test

for heterogeneity. Data were analyzed with R software with the mada package. All summary estimates were obtained using random effects models.

**Results:** Calciuria showed the largest value of positive likelihood ratio (24,33) and the dipstick proteinuria the smallest (1,63). Podocyturia had the best sensitivity and specificity (97% e 100%). The protein/creatinine ratio showed the worse sensitivity (41%) and dipstick proteinuria the worse specificity (12%). Podocyturia showed the best accuracy (DOR 9.52), followed by p/c ratio of one study (DOR 4,51), microalbuminuria (DOR 3,76) and calciuria (DOR 3,75). In contrast, dipstick proteinuria showed the worse result (DOR 0.55). The meta-analysis DOR was 2.55, demonstrating low accuracy of the urinary tests in the prediction of preeclampsia.

**Limitations:** The lack of uniformity in the studies` methods difficult the comparison between the results.

**Conclusion:** The urinary tests used in prediction of preeclampsia shows low accuracy (DOR 2.55). More studies are needed to better assess the validity or not of the use of these markers as predictors of preeclampsia in the clinical practice.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Summary of results of studies using urinary tests to predict preeclampsia – p

33



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Flow chart of study search and selection – pág 32

Figura 2 – Sensitivity of each study (95% CI) – pág 35

Figura 3 – Specificity of each study (95% CI) – pág 36

Figura 4 – Diagnostic Odds Ratio (DOR) of each study and the meta-analysis summary (95% CI) – pág 37

Figura 5 – ROC curve of data and meta-analysis summary estimate – pág 38

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CCR – Calcium/Creatinine Ratio

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CI – Confidence Interval

CIUR – Crescimento Intra-Uterino Restrito

CIVD – Coagulação Intra Vascular Disseminada

DOR – Diagnostic Odds Ratio

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HELLP – Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets

IGP-P – Inositol phosphoglycan-P type

IP – Índice de Pulsatilidade

LR – Likelihood Ratio

PAM – Pressão Arterial Média

PAPP-A – Pregnant Associated Plasma Protein A

PCR – Protein/Creatinine Ratio

PE – Pré-Eclâmpsia

PIGF – Placenta Growth Factor

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis

QUADAS – Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies

ROC – Receiver Operating Characteristic

RPC – Relação proteinúria/creatinúria

sENG – soluble Endoglin

sFlt-1 – soluble Fms-like tyrosine kinase 1

VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor

VPN – Valor Preditivo Negativo

VPP – Valor Preditivo Positivo

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| Agradecimentos .....                        | 3  |
| Resumo .....                                | 4  |
| Introdução .....                            | 13 |
| Revisão da literatura .....                 | 15 |
| Testes para predição de pré-eclâmpsia ..... | 15 |
| Testes urinários .....                      | 19 |
| Justificativa .....                         | 21 |
| Objetivos .....                             | 21 |
| Referências Bibliográficas .....            | 22 |
| Artigo em inglês .....                      | 27 |
| Considerações finais .....                  | 46 |
| Anexo 1 – Parecer CEP .....                 | 47 |
| Anexo 2 – PRISMA .....                      | 48 |
| Anexo 3 – QUADAS .....                      | 51 |

## 1. Introdução

A pré-eclâmpsia é uma síndrome hipertensiva gestacional caracterizada pela elevação da pressão arterial (pressão sistólica  $\geq 140$  e/ou pressão diastólica  $\geq 90$  mmHg) e proteinúria significativa ( $\geq 300$  mg/24h) em pacientes acima de 20 semanas. Incide em 2-10% das gestações, sendo uma das maiores causas de morbimortalidade materna e fetal. As repercussões da pré-eclâmpsia no organismo materno incluem alterações renais (glomeruloendoteliose, insuficiência renal), hepáticas (hemorragia, insuficiência hepática), hematológicas (CIVD/HELLP) e neurológicas (AVC, convulsões). As complicações fetais mais frequentes são restrição de crescimento intrauterino (CIUR), parto prematuro e morte neonatal.

As evidências sugerem que a disfunção endotelial provocada por fatores placentários que alcançam a circulação materna tenha um papel central na patogênese da pré-eclâmpsia. (15)

Os primeiros estudos para predição de pré-eclâmpsia focavam em detectar as manifestações precoces da doença, como aumento da pressão, edema, proteinúria. Mais recentemente, os estudos estão sendo dirigidos para o período que os eventos patogênicos ocorrem, buscando sinais de placentação anormal e da redução da perfusão placentária, que seriam os eventos iniciais da doença. (9)

Vários marcadores estão sendo testados para predição da pré-eclâmpsia: ultrassonográficos (estudo Doppler das artérias uterinas), clínicos (história pessoal e familiar de pré-eclâmpsia, peso materno, tabagismo, etc.), biofísicos, bioquímicos (testes sanguíneos e urinários), etc.

O aumento da permeabilidade capilar glomerular é uma manifestação precoce da disfunção endotelial (18). Como consequência, pacientes com pré-eclâmpsia apresentam aumento da proteinúria, podocitúria, redução do cálcio e sódio urinários (aumento da reabsorção tubular). Esses marcadores estão sendo testados como preditores da pré-eclâmpsia, com resultados bastante variáveis nos diferentes estudos.

## Revisão da literatura

Foram pesquisadas as bases de dados PubMed, MedLine, LILACS e ScieLo, de 2000 a 2016, sem restrição de idioma. Os termos utilizados na pesquisa foram “urinary and tests and preeclampsia”, “tests and pred\$ and preeclampsia”, “urin\$ and pred\$ and preeclampsia”, “pred\$ and preeclampsia”.

Tendo em vista a alta morbimortalidade relacionada à pré-eclâmpsia, vários estudos estão sendo conduzidos na tentativa de encontrar um teste não invasivo, de fácil execução e custo-efetivo para uso na prática clínica.

As medidas da pressão arterial (sistólica e diastólica) e da pressão arterial média (PAM) foram avaliadas numa meta-análise de 2008 (1). A PAM apresentou a melhor predição da pré-eclâmpsia quando comparada com a pressão sistólica ou diastólica isoladas ou com aumento na pressão arterial, porém com uma razão de verossimilhança (likelihood ratio) positiva (LR+) baixa (3.5). A PAM não apresenta uma grande acurácia quando usada isoladamente, mas pode aumentar a possibilidade de predição quando inserida em algoritmos com múltiplas variáveis.

Os fatores angiogênicos parecem desempenhar um importante papel na patogênese da pré-eclâmpsia. Estudos avaliaram os níveis de sFlt-1, PIGF e VEGF durante a gestação em pacientes normotensas e com pré-eclâmpsia. O sFlt-1 aumenta nas pacientes com pré-eclâmpsia em torno de cinco semanas antes do aparecimento dos sintomas. Os níveis de PIGF e VEGF são significativamente menores nessas pacientes quando comparados com pacientes normotensas, iniciando a partir das 11-13 semanas e atingindo os menores valores nas semanas que antecedem o aparecimento dos sintomas.

Gestantes com baixos níveis de PIGF entre 11-13 semanas apresentam o maior risco de desenvolver pré-eclâmpsia. (2)

A endogлина é um co-receptor do TGFbeta que, na sua forma solúvel (sENG), causa disfunção endotelial. Seus níveis estão aumentados em pacientes que desenvolverão pré-eclâmpsia a partir das 17 semanas, com aumento mais significativo dois a três meses antes do aparecimento dos sintomas. Os níveis de sENG estão relacionados com a severidade da doença. (3)

A PAPP-A é uma glicoproteína sintetizada na placenta, que parece estar envolvida no desenvolvimento placentário. É utilizado como marcador de aneuploidia no primeiro trimestre e tem sido estudada como preditor de pré-eclâmpsia. Gestações com fetos cromossomicamente normais e baixos níveis de PAPP-A têm sido relacionadas com desenvolvimento de pré-eclâmpsia, CIUR, descolamento prematuro de placenta e óbito fetal. Quando usada isoladamente, a PAPP-A prediz apenas 22% das pré-eclâmpsias precoces. Quando combinada com o Doppler das artérias uterinas, alcança 62,5% de predição para pré-eclâmpsia precoce e 35% para todas as formas de pré-eclâmpsia. (3)

Um estudo comparou os níveis séricos de seis biomarcadores (PAPP-A, PIGF, endogлина, inibina A, sVEGF-R e FLRG), no primeiro e segundo trimestres em pacientes com e sem pré-eclâmpsia. Os níveis de PAPP-A apresentaram os melhores resultados nos dois trimestres para todos os tipos de pré-eclâmpsia e no subgrupo de pré-eclâmpsia precoce. Os níveis de PIGF estão fortemente associados a todos os tipos de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre e à pré-eclâmpsia precoce no segundo trimestre. (4)



O Doppler das artérias uterinas é uma ferramenta bastante utilizada na predição da pré-eclâmpsia. Ele pode ser realizado em dois momentos: no primeiro (11-13 semanas) e no segundo trimestre (20-24 semanas). O exame realizado no primeiro trimestre tem uma aplicação prática importante ao permitir uso de medicação profilática para as pacientes de alto risco, a qual deve ser iniciada até as 16 semanas de idade gestacional. Uma meta-análise de 2008 comparou os diversos índices de Doppler (incisura protodiastólica, velocidade de pico sistólico, resistência, etc.), a fim de determinar qual o de maior acurácia na predição da pré-eclâmpsia. O estudo também avaliou qual o melhor momento para realização do exame. Nas pacientes de baixo risco, o aumento do índice de pulsatilidade aliado à presença de incisura protodiastólica no segundo trimestre (> 16 semanas) apresentou os melhores resultados (LR positivo 7.5). Nas pacientes de alto risco, a presença de incisura protodiastólica unilateral (LR positivo 20.2) e o aumento do índice de pulsatilidade (LR positivo 21.0) no segundo trimestre obtiveram os melhores resultados na predição da pré-eclâmpsia. (5)

O índice de pulsatilidade médio (IP médio) foi testado em pacientes de alto risco para pré-eclâmpsia em um estudo de 2012. Quando medido entre 11 e 13 semanas, apresenta uma taxa de detecção de PE tardia de 14,3% e de PE precoce de 33,3%; entre 19 e 22 semanas, as taxas de detecção aumentam para 19% e 66,7%, respectivamente. Pacientes com IP médio > percentil 90 apresentam maior risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia precoce que as pacientes abaixo do percentil 90 nos dois períodos gestacionais. (6)

Alguns marcadores apresentam baixa acurácia quando utilizados isoladamente. Diversos estudos associam dois ou mais marcadores a fim de

aumentar a taxa de detecção. Em 2004, Conde-Agudelo realizou uma meta-análise sobre os testes de rastreamento para predição da pré-eclâmpsia, incluindo testes referentes à perfusão placentária e resistência vascular, à endocrinologia fetoplacentária, à disfunção renal e à disfunção endotelial e stress oxidativo. Em pacientes de baixo risco, apenas os anticorpos anticardiolipina, a incisura bilateral nas artérias uterinas ao Doppler e a calicreína urinária apresentaram moderada acurácia preditiva. Neste estudo, os testes de rastreamento para pré-eclâmpsia não apresentaram nenhuma utilidade clínica nas pacientes de baixo ou alto risco. (9)

A combinação do IP médio das artérias uterinas e dos níveis de PAPP-A em pacientes de primeiro trimestre foi avaliada em um estudo de 2007. Nas pacientes nulíparas, o Doppler das artérias uterinas foi o único fator independente na predição da pré-eclâmpsia (OR 5.28); nas múltiparas, a história materna de hipertensão/pré-eclâmpsia prévia foi o único fator preditor (OR 68.4). A associação dos dois marcadores aumentou a taxa de detecção, porém não de maneira significativa (P 0.08) (7)

Um estudo avaliou a taxa de detecção da pré-eclâmpsia precoce e tardia em pacientes entre 11 e 13 semanas, utilizando diversos modelos. A história materna isolada apresentou taxa de detecção de pré-eclâmpsia precoce de 11,8% e pré-eclâmpsia tardia de 17%; quando combinada com os achados do Doppler, a taxa de detecção passou para 37,5% e 20,8% e, com a adição dos níveis de PIGF, alcançou 33,3% para doença precoce e 19,6% para doença tardia. (8)

## Testes urinários

Diversos marcadores urinários estão sendo testados na predição da pré-eclâmpsia, com resultados bastante variáveis.

Vários estudos avaliaram a relação proteinúria/creatinúria (RPC) como preditor de proteinúria significativa, com resultados conflitantes. Uma meta-análise publicada em 2012 não encontrou evidência suficiente para recomendar o uso deste teste na prática clínica, devido à heterogeneidade na acurácia e na prevalência do teste nos diferentes estudos. (10)

Um estudo avaliou a acurácia da RPC em prever proteinúria significativa e seu ponto de corte. Uma RPC de 30 mg/Mm apresentou sensibilidade de 95% e especificidade de 78% para proteinúria maior que 300mg/24h. Todas as pacientes com teste > 18 mg/Mm apresentaram proteinúria e nenhuma paciente sem proteinúria apresentou teste > 60 mg/Mm (100% especificidade). (11)

A cromatografia líquida de alta performance para medida da RPC foi comparada com os métodos convencionais em um estudo de 2012. O melhor ponto de corte para predição de proteinúria significativa foi 35,5 mg/Mm (sensibilidade 83,3%, especificidade 61,2%). A cromatografia líquida apresenta maior sensibilidade que os métodos convencionais, possibilitando a detecção de baixos níveis de proteína na urina em idades gestacionais mais precoces. (12)

A hipocalciúria é uma característica da pré-eclâmpsia. Em um estudo prospectivo, todas as pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia apresentavam níveis de calciúria menores que 100 mg/24h com 40 semanas ou no momento do parto. Valores acima de 200 mg com 16 semanas de gestação

apresentaram sensibilidade 73,3% e especificidade 96,67% para predizer a pré-eclâmpsia. (13)

Um estudo transversal avaliou os níveis de calciúria e natriúria em pacientes com e sem hipertensão. Os níveis de calciúria eram significativamente menores nas pacientes com pré-eclâmpsia quando comparados com pacientes normotensas ou com hipertensão crônica. Os níveis de natriúria apresentaram queda assim como os níveis de cálcio (ponto de corte 177 mEq, sensibilidade e especificidade 67%); porém, isoladamente, a natriúria não é um bom preditor de pré-eclâmpsia (14).

A podocitúria é um marcador com 100% de sensibilidade e especificidade para pré-eclâmpsia no momento do parto. Esse marcador foi avaliado em pacientes no segundo trimestre (média 27 semanas) para uma predição mais precoce e também apresentou 100% de sensibilidade e especificidade. Além disso, foi demonstrada uma correlação positiva entre o número de podócitos e a severidade da pré-eclâmpsia. Apesar dos excelentes resultados, sua complexidade na execução e seu alto custo inviabilizam seu uso na prática clínica. (15)

Várias proteínas estão presentes na urina das pacientes com pré-eclâmpsia. A adipsina urinária e sua relação com a creatinina foi testada na construção de um teste rápido. A relação adipsina/Cr > 15 mg/g possui sensibilidade de 90,3% e especificidade de 77,8%. Quando combinada com o aumento da pressão diastólica (> 90 mmHg), a especificidade passa a ser de 100%. O teste rápido desenvolvido nesse estudo apresenta sensibilidade de 89,04% e especificidade de 80,9% quando usado isoladamente; associado ao aumento da pressão diastólica, alcança 100% especificidade. Além disso, seu

custo é mais acessível que o kit de fitas reagentes para proteinúria, com grande potencial para uso na prática clínica. (16)

O inositol fosfoglicano tipo P (IPG-P) é uma nova família de mediadores de insulina que apresenta altos níveis na urina de pacientes com pré-eclâmpsia. Os níveis da relação IPGP/Cr são maiores nas pacientes com pré-eclâmpsia quando comparados com gestantes não hipertensas e hipertensas crônicas. Duas semanas antes do aparecimento dos sintomas, um valor de IPGP/Cr de 9.77 AU/nmol apresenta sensibilidade de 84,2% e especificidade de 83,6%. É um teste fácil, de baixo custo, com potencial para uso na prática clínica. (17).

## **Justificativa**

Os estudos sobre predição de pré-eclâmpsia utilizam diversos marcadores, com resultados bastante heterogêneos.

## **Objetivos**

**Objetivo 1:** realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os testes urinários utilizados na predição da pré-eclâmpsia;

**Objetivo 2:** verificar a acurácia dos testes urinários na predição da pré-eclâmpsia.

## Referências Bibliográficas

1. Cnossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N, ter Riet G, Mol BWJ, Franx A, Khan KS, van der Post JAM. **Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis.** doi:10.1136/bmj.39540.522049.BE
2. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. **Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia.** NEJM 2004; 350-357.
3. Acharya A, Brima W, Burugu S, Rege T. **Prediction of Preeclampsia – Bench to Bedside.** Curr Hypertens Rep (2004): 16:491
4. Lambert-Messerlian G, Eklund EE, Chien EK, Rosene-Montella K, Neveux LM, Haddow HRM, Palomaki GE. **Use of first or second trimester serum markers, or both, to predict preeclampsia.** Pregnancy Hipertension 4 (2014) 271-278.
5. Cnossen JS, Morris RK, Riet Gt, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A, Msc AHZ, Robson SC, Bindels PJE, Kleijnen J, Khan KS. **Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis.** CMAJ 2008; 178(6): 701-711

6. Herraiz I, Escribano D., Gomez-Arriaga P.I., Hernandez-Garcia J.M., Herraiz M.A., Galindo A. **Predictive value of sequential models of uterine artery Doppler in pregnancies at high risk for pre-eclampsia.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 68-74.
7. Pilalis A, Souka A. P, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. **Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 135-140.
8. Parra-Cordero, M.; Rodrigo, R.; Barja, P.; Bosco, C.; Rencoret, G.; Sepúlveda-Martinez, A.; Quezada, S. **Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during the first trimester of pregnancy.** doi: 10.1002/uog.12264.
9. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. **World Health Organization Systematic Review of Screening Tests for Preeclampsia.** *American College of Obstetricians and Gynecologists* 2004; 104 (6): 1367-1391
10. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. **Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcomes in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis.** *BMJ* 2012; 345: e4342.

11. Bhide A, Rana R, Dhavilkar M, Amodio-Hernandez M, Deshpande D, Caric V. **The value of the urinary protein:creatinine ratio for the detection of significant proteinuria in women with suspected pre-eclampsia.** AOG 94 (2015): 542-546.
12. Baweja S, Kent A, Masterson R, Roberts S, McMahon LP. **Prediction of pre-eclampsia in early pregnancy by estimating the spot urinary albumin:creatinine ratio using high-performance liquid chromatography.** BJOG 2011; 118: 1126-1132.
13. Amitava P, Debobroto R, Sudhir A, Anita R, Mandira D, Kumar MA. **A prospective study for the prediction of preeclampsia with urinary calcium level.** The Journal of Obstetrics and Gynecology of India 2012; 62(3): 312-316.
14. Gasnier R, Valério EG, Vettorazzi J, Martins-Costa SH, Barros EG, Ramos JGL. **Natriuria and calciuria levels in preeclampsia: a cross-sectional study.** São Paulo Med Journal 2013; 131 (2): 106-111.
15. Craici IM, Wagner SJ, Bailey KR, Fitz-Gibbon PD, Wood-Wentz CM, Turner ST, Hayman SR, White WM, Brost BC, Rose CH, Grande JP, Garovic VD. **Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: a longitudinal prospective study.** Hypertension 2013; 61 (6): 1289-1296.



16. Wang T, Zhou R, Gao L, Yang W, Song C, Gong Y, Jia J, Xiong W, Dai L, Zhang L, Hu H. **Elevation of Urinary Adipsin in Preeclampsia. Correlation with urine protein concentration and the potential use for a rapid diagnostic test.** Hypertension 2014; 64: 846-851.
17. Dawonauth L, Rademacher L, LÓmelette AD, Jankee S, Yan MYLK, Jeeawoody RB, Rademacher TW. **Urinary inositol phosphoglycan-P type: Near patient test to detect preeclampsia prior to clinical onset of the disease. A study on 416 pregnant Mauritius women.** Journal of Reproductive Immunology 101-102 (2014): 148-152.
18. Singh R, Tandon I, Deo S, Natu SM. **Does microalbuminuria at mid-pregnancy predict development of subsequent pre-eclampsia?** J. Obstet. Gynaecol. 2013;39(2):478-483.
19. Gasnier R, Valério EG, Vettorazzi J, Martins-Costa SH, Barros EG, Ramos JGL. **Calcium-to-creatinine ratio in pregnancy-induced hypertension.** Pregnancy Hypertension October 2011. doi:10.1016/j.preghy.2011.10.003
20. Poon LCY, Kametas N, Bonino S, Vercellotti E, Nicolaidis KH. **Urine albumin concentration and albumin-to-creatinine ratio at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia.** BJOG 2008; 115: 866-873.

21. Sirohiwal D, Dahiya K, Khaneja N. **Use of 24-hour urinary protein and calcium for prediction of preeclampsia.** Taiwan J Obstet Gynecol June 2009; 48(2): 113-115.
  
22. Murray N, Homer CSE, Davis GK, Curtis J, Mangos G, Brown MA. **The clinical utility of routine urinalysis in pregnancy: a prospective study.** MJA 2002; 177: 477-480.
  
23. Park JH, Chung D, Cho HY, Kim YH, Son GH, Park YW, Kwon JY. **Random urine protein/creatinine ratio readily predicts proteinuria in preeclampsia.** Obstet Gynecol Sci 2013; 56(1): 8-14.
  
24. Kazerooni T, Hamze-Nejadi S. **Calcium to creatinine ratio in a spot sample of urine for early prediction of pre-eclampsia.** International Journal of Gynecology and Obstetrics 2002; 80: 279-283.

# **URINARY TESTS FOR PREDICTION OF PREECLAMPSIA: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

## **Urinary tests of preeclampsia: meta-analysis**

**Mathias, TCS; Martins-Costa, SHA; Ramos, JGL**

### **Abstract**

**Objective:** To determine the accuracy of urinary tests used in predicting preeclampsia

**Methods:** Systematic Review and Meta-analysis

**Results:** Calciuria showed the largest positive likelihood ratio (24,33) and the dipstick proteinuria the smallest (1,63). Podocyturia had the best sensitivity and specificity (97% e 100%). The protein/creatinine ratio showed the worse sensitivity (41%) and dipstick proteinuria the worse specificity (12%). Podocyturia showed the best accuracy (DOR 9.52), followed by p/c ratio (4,51), microalbuminuria (3,76) and calciuria (3,75). Dipstick proteinuria showed the worse result (0.55). The meta-analysis DOR was 2.55.

**Conclusions:** The urinary tests used in predicting preeclampsia shows low accuracy.

**Key words:** preeclampsia, prediction, urinary, tests

### **Introduction**

Preeclampsia is a hypertensive disorder of pregnancy characterized by hypertension (systolic blood pressure  $\geq 140$  and/or diastolic blood pressure  $\geq 90$ ) and significant proteinuria ( $\geq 300\text{mg}/24\text{h}$ ) after 20 weeks of gestational age. Its incidence varies from

2 to 10% of all pregnancies and is a major cause of fetal and maternal morbidity and mortality. The etiology is not clearly understood, but the endothelial dysfunction caused by the placental factors that reach the maternal circulation plays a central role in the pathogenesis. The proteinuria is a marker of endothelial dysfunction and can be detected before the onset of the symptoms. Other markers are being tested in the prediction of preeclampsia, such as calciuria, natriuria, podocyturia, inositol phosphoglycan-p type. There is no consensus about the utility of these tests in the clinical practice. We did a systematic review of the literature and a meta-analysis in order to determine the accuracy of the urinary tests in the prediction of preeclampsia.

## **Methods**

The review was related in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA).

### **Search Strategy**

We searched the following sources from 2000 to 2016: PubMed, MedLine, LILACS and ScieLo. We use the terms “urinary and tests and preeclampsia”, “tests and pred\$ and preeclampsia”, “urin\$ and pred\$ and preeclampsia”, “pred\$ and preeclampsia”.

### **Study selection and data extracted procedures**

All cohort or cross-sectional studies reporting data on the relationship between a predictive urinary test that was performed during pregnancy and the development of preeclampsia were eligible for inclusion. Twelve (5178 pregnant women) of 518 articles met the inclusion criteria. We used QUADAS to assess the quality of the papers.

## **Data synthesis**

From the two by two tables, we calculated the following parameters for the different tests with their 95% confidence intervals for individual studies: sensitivity (true per cent positive), specificity (true per cent negative), and likelihood ratios (the ratio of the probability of the specific test result in people who have the disease to the probability in people who do not). Likelihood ratios indicate by how much a given test result raises or lowers the probability of the patient having the disease and have been recommended by evidence based medicine groups. Heterogeneity was assessed using the chi-squared test for heterogeneity. Where two by two tables contained zero cells, we added 0.5 to each cell to enable calculations. Data were analyzed with R software. All summary estimates were obtained using random effects models.

## **Results**

Figure 1 shows the flow chart diagram of study search and select. Our search returns 518 articles: eight were duplicated, 484 were excluded based on the title and abstract information. Among the remaining twenty-six, 14 were excluded based on the inclusion criteria, leaving twelve studies for the analysis. These studies reports on 5178 pregnant women: nine was prospective, one was retrospective, one case-control and one cross-sectional study. Two studies used the calciuria level (260 patients), three used the protein/creatinine ratio (2797 patients), and two used the calcium/creatinine ratio (158

patients). Microalbuminuria, podocyturia, IPGP/creatinine ratio, 24h natriuria, 24h proteinuria and dipstick proteinuria were tested in one study each.

The table 1 summarizes the results of studies using urinary tests for prediction preeclampsia. For the meta-analysis, we used the Diagnostic Odds Ratio (DOR) of the studies. DOR is a measure of the effectiveness of a diagnostic test defined by the ratio between positive and negative likelihood ratios. Figure 4 shows the DOR of the studies and the summary. Podocyturia was the test with the best performance (DOR 9.52; 5.56 - 13.47), followed by protein/creatinine ratio of one study (DOR 4.51; 1.51 - 7.52), microalbuminuria (DOR 3.76; 2.00 - 5.51) and calciuria level (DOR 3.75; 1.95 - 5.54). The study of protein/creatinine ratio that showed bigger DOR than the others evaluated pregnant women with hypertension and suspicious of preeclampsia, which increases the accuracy of the test. The test with the worst performance was dipstick proteinuria (DOR 0.55; -0.40 - 1.51). The summary shows a poor performance of the urinary tests used to prediction preeclampsia (DOR 2.55; 1.80 - 3.31).

The ROC curve is represented in the figure 5 with its regions of confidence. The triangles represent the sensitivity of each study, showing the heterogeneity between them.

## **Discussion**

The meta-analysis results shows low accuracy of the urinary tests in predicting preeclampsia (DOR 2.55 -  $I^2$  heterogeneity test = 29%), in agreement with the literature. Conde-Agudelo, in 2004, publish a meta-analysis about the tests used in predicting preeclampsia, include those referents to placental perfusion and vascular resistance, to fetoplacental endocrinology, to kidney dysfunction and endothelial dysfunction and oxidative stress. In this study, the screening tests for preeclampsia did showed no

clinical usefulness in low or high risk patients. The protein creatinine ratio (PCR) shows heterogeneous results in different studies. Morris et al published a meta-analysis in 2012 did not find enough evidence to recommend its use in clinical practice due to heterogeneity in accuracy and prevalence of the test in the studies. In contrast, Bhine et al, in 2015, evaluated the PCR accuracy in predicting significant proteinuria and its threshold. A PCR of 30 mg/Mm shows 95% sensitivity and 78% specificity for proteinuria above 300mg/24h. On our study, Jung-Hwa's study shows a DOR of 4,51, much higher than the others studies (DOR 1,11 and 1,54); however, the patients had hypertension and suspicious preeclampsia, which greatly increases the accuracy of the test. Podocyturia presented the best results among all tests (DOR 9,52). The podocyturia studies demonstrate 100% sensitivity and specificity in prediction of preeclampsia, both in early gestational ages and at delivery. However, it's a complex and costly, hindering its use in large scale. Hypocalciuria has been closely related with preeclampsia. In our study, calciuria shows low accuracy both in 24 hour and calcium creatinine ratio (CCR) in urine spot. (DOR 2.8-3.75 and DOR 2.13-2.57, respectively). Pal Amitava et al demonstrated falling levels of calciuria in preeclamptic patients during the pregnancy, reaching the lowest level at 40 weeks. At 16 weeks of gestational age, they found a positive LR of 22 to calciuria levels > 220mg/24h, showing its utility in predicting preeclampsia in early gestational ages. Szmidh-Adjidé concluded the CCR does not present any advantage compared to 24h measure, confirming our findings of a lower DOR to CCR. Inositol phosphoglycan-P type shows high sensitivity and specificity, both at diagnosis of preeclampsia and two weeks prior the onset of the symptoms. Scioscia et al proved that the IPGP levels are not increased in the first trimester, preventing its use as an early marker of the preeclampsia. Microalbuminuria precedes the proteinuric phase in the preeclampsia course, but there is no consensus

about its utility as predictor. Salako et al demonstrate 88,9% sensitivity of microalbuminuria levels in healthy pregnant at the beginning of prenatal care, but with a low positive predictive value (22,2%). Nevertheless, Kostantin et al did not found significant difference in microalbuminuria and PCR between preeclamptic and healthy patients and concluded that microalbuminuria could not be used as a predictor of preeclampsia. Poon et al, assessing patients between 11 and 13+6 weeks, concluded that microalbuminuria does not added any value to maternal variables in predicting preeclampsia; its measure in a very early gestational age can explain this finding. Natriuria alone is not a good predictor of preeclampsia (DOR 1.44). Its levels appear to be reduced when associated with calciuria. Natriuria can be used as an additional test in differential diagnoses of hypertensive diseases. Dipstick proteinuria showed the worst performance in our study (DOR 0.55), confirming the literature data. A study from 1995 concluded that the dipstick proteinuria um low risk patients during the antenatal care do not adds any value information about the gestational outcomes. The 24 hour proteinuria is the gold standard test for diagnosis of preeclampsia in symptomatic patients (above 20 weeks of gestational age and increase of blood pressure). Its accuracy in healthy patients has been evaluated by several studies. The study included in this meta-analysis showed 85% sensitivity, 72% specificity and DOR 2,61, showing its potential for being used in screening of low-risk pregnant in early gestational ages.

## **Conclusion**

Our study demonstrates that the urinary markers used in predicting preeclampsia present low accuracy. The available studies show very heterogeneous results, not having consensus about their utility in clinical practice. More studies are needed in order to validate the use of these markers in the screening of preeclampsia.



## References

1. Crossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N, ter Riet G, Mol BWJ, Franx A, Khan KS, van der Post JAM. **Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis.** doi:10.1136/bmj.39540.522049.BE
2. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. **Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia.** NEJM 2004; 350-357.
3. Acharya A, Brima W, Burugu S, Rege T. **Prediction of Preeclampsia – Bench to Bedside.** Curr Hypertens Rep (2004): 16:491
4. Lambert-Messerlian G, Eklund EE, Chien EK, Rosene-Montella K, Neveux LM, Haddow HRM, Palomaki GE. **Use of first or second trimester serum markers, or both, to predict preeclampsia.** Pregnancy Hypertension 4 (2014) 271-278.
5. Crossen JS, Morris RK, Riet Gt, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A, Msc AHZ, Robson SC, Bindels PJE, Kleijnen J, Khan KS. **Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine**

- growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis.** CMAJ  
2008; 178(6): 701-711
6. Herraiz I, Escribano D., Gomez-Arriaga P.I., Hernandez-Garcia J.M., Herraiz M.A., Galindo A. **Predictive value of sequential models of uterine artery Doppler in pregnancies at high risk for pre-eclampsia.** Ultrasound Obstet Gynecol 2012; 40: 68-74.
  7. Pilalis A, Souka A. P, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. **Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation.** Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29: 135-140.
  8. Parra-Cordero, M.; Rodrigo, R.; Barja, P.; Bosco, C.; Rencoret, G.; Sepúlveda-Martinez, A.; Quezada, S. **Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during the first trimester of pregnancy.** doi: 10.1002/uog.12264.
  9. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. **World Health Organization Systematic Review of Screening Tests for Preeclampsia.** American College of Obstetricians and Gynecologists 2004; 104 (6): 1367-1391
  10. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. **Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of**

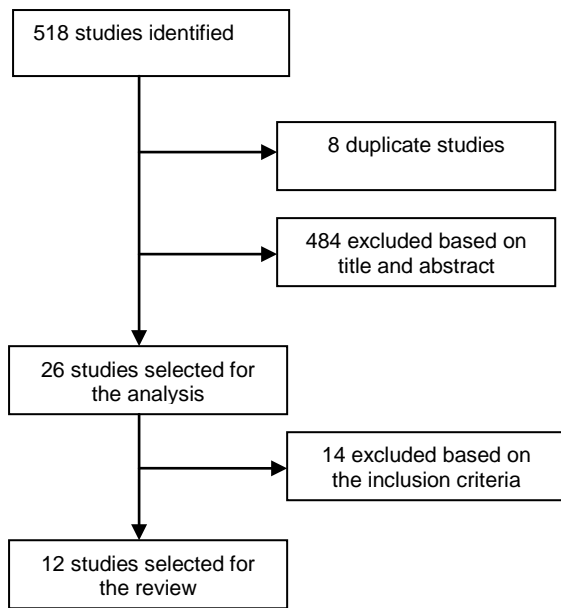
- significant proteinuria or adverse pregnancy outcomes in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis.** BMJ 2012; 345: e4342.
11. Bhide A, Rana R, Dhavilkar M, Amodio-Hernandez M, Deshpande D, Caric V. **The value of the urinary protein:creatinine ratio for the detection of significant proteinuria in women with suspected pre-eclampsia.** AOG 94 (2015): 542-546.
12. Baweja S, Kent A, Masterson R, Roberts S, McMahon LP. **Prediction of pre-eclampsia in early pregnancy by estimating the spot urinary albumin:creatinine ratio using high-performance liquid chromatography.** BJOG 2011; 118: 1126-1132.
13. Amitava P, Debobroto R, Sudhir A, Anita R, Mandira D, Kumar MA. **A prospective study for the prediction of preeclampsia with urinary calcium level.** The Journal of Obstetrics and Gynecology of India 2012; 62(3): 312-316.
14. Gasnier R, Valério EG, Vettorazzi J, Martins-Costa SH, Barros EG, Ramos JGL. **Natriuria and calciuria levels in preeclampsia: a cross-sectional study.** São Paulo Med Journal 2013; 131 (2): 106-111.
15. Craici IM, Wagner SJ, Bailey KR, Fitz-Gibbon PD, Wood-Wentz CM, Turner ST, Hayman SR, White WM, Brost BC, Rose CH, Grande JP, Garovic VD.

- Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: a longitudinal prospective study.** Hypertension 2013; 61 (6): 1289-1296.
16. Wang T, Zhou R, Gao L, Yang W, Song C, Gong Y, Jia J, Xiong W, Dai L, Zhang L, Hu H. **Correlation with urine protein concentration and the potential use for a rapid diagnostic test.** Hypertension 2014; 64: 846-851.
17. Dawonauth L, Rademacher L, LÓmelette AD, Jankee S, Yan MYLK, Jeeawoody RB, Rademacher TW. **Urinary inositol phosphoglycan-P type: Near patient test to detect preeclampsia prior to clinical onset of the disease. A study on 416 pregnant Mauritius women.** Journal of Reproductive Immunology 101-102 (2014): 148-152.
18. Singh R, Tandon I, Deo S, Natu SM. **Does microalbuminuria at mid-pregnancy predict development of subsequent pre-eclampsia?** J. Obstet. Gynaecol. 2013;39(2):478-483.
19. Gasnier R, Valério EG, Vettorazzi J, Martins-Costa SH, Barros EG, Ramos JGL. **Calcium-to-creatinine ratio in pregnancy-induced hypertension.** Pregnancy Hypertension October 2011. doi:10.1016/j.preghy.2011.10.003
20. Poon LCY, Kametas N, Bonino S, Vercellotti E, Nicolaidis KH. **Urine albumin concentration and albumin-to-creatinine ratio at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia.** BJOG 2008; 115: 866-873.

21. Sirohiwal D, Dahiya K, Khaneja N. **Use of 24-hour urinary protein and calcium for prediction of preeclampsia.** Taiwan J Obstet Gynecol June 2009; 48(2): 113-115.
22. Murray N, Homer CSE, Davis GK, Curtis J, Mangos G, Brown MA. **The clinical utility of routine urinalysis in pregnancy: a prospective study.** MJA 2002; 177: 477-480.
23. Park JH, Chung D, Cho HY, Kim YH, Son GH, Park YW, Kwon JY. **Random urine protein/creatinine ratio readily predicts proteinuria in preeclampsia.** Obstet Gynecol Sci 2013; 56(1): 8-14.
24. Kazerooni T, Hamze-Nejadi S. **Calcium to creatinine ratio in a spot sample of urine for early prediction of pre-eclampsia.** International Journal of Gynecology and Obstetrics 2002; 80: 279-283.
25. Neto RM, Ramos JGL. **3D power Doppler Ultrassound in early diagnosis of preeclampsia.** Pregnancy Hypertens 2016 Jan; 6(1): 10-6. doi: 10.1016/j.preghy.2015.11.003.
26. Nicolaides KH. **Turning the pyramid of prenatal care.** Fetal Diagn Ther 2011;29(3):183-96. doi: 10.1159/000324320
27. Szmidt-Adjidé V, Vendittelli F, David S, Brédent-Bangou J, Janky E. **Calciuria and preeclampsia: a case-control study.** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;125(2):193-8.

28. Salako BL, Olayemi O, Odukogbe AT, Adedapo KS, Aimakhu CO, Alu FE, Ola B. **Microalbuminuria in pregnancy as a predictor of preeclampsia and eclampsia.** West Afr J Med. 2003 Dec;22(4):295-300.
29. Scioscia M, Williams PJ, Gumaa K, Fratelli N, Zorzi C, Rademacher TW. **Inositol phosphoglycans and preeclampsia: from bench to bedside.** J Reprod Immunol. 2011 May;89(2):173-7.
30. Konstantin-Hansen, K. F., Hesseldahl, H., Pedersen, S. M. **Microalbuminuria as a predictor of preeclampsia.** Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 1992;71: 343–346.

Figure 1: Flow chart of study search and selection



**Table 1: Summary of results of studies using urinary tests to predict preeclampsia**

| Study/year                       | Number of patients | GA on the tests (weeks) | Threshold     | Sensibility (95% CI)                                      | Especificity (95% CI) | LR+ (95% CI)        | LR- (95% CI)     |
|----------------------------------|--------------------|-------------------------|---------------|---|-----------------------|---------------------|------------------|
| <b>Calciuria</b>                 |                    |                         |               |   |                       |                     |                  |
| <b>Pal Amitava et al 2012</b>    | 60                 | 16                      | > 220mg       | 0,73 (0,42-0,90)  | 0,97 (0,88-0,99)      | 24,33 (4,88-121,18) | 0,27 (0,1-0,77)  |
| <b>Daya Sirohiwal et al 2009</b> | 200                | 20-28                   | > 220mg       | 0,81 (0,60-0,92)  | 0,81 (0,74-0,86)      | 4,26 (2,95-6,15)    | 0,23 (0,09-0,56) |
| <b>Microalbuminuria</b>          |                    |                         |               |   |                       |                     |                  |
| <b>Renu Singh et al 2013</b>     | 144                | 24-28                   | > 30mg/g      | 0,92 (0,66-0,98)  | 0,83 (0,76-0,89)      | 5,75 (3,77-8,78)    | 0,09 (0,01-0,6)  |
| <b>P/C Ratio</b>                 |                    |                         |               |   |                       |                     |                  |
| <b>S Baweja et al 2011</b>       | 265                | 12-20                   | >35,5 mg/mmol | 0,83 (0,43-0,96)  | 0,61 (0,54-0,66)      | 2,13 (1,44-3,15)    | 0,27 (0,04-1,63) |
| <b>LCY Poon et al 2007</b>       | 2486               | 11-13+6                 | >1mg/mmol     | 0,43 (0,30-0,56)  | 0,80 (0,78-0,81)      | 2,15 (1,55-2,98)    | 0,71 (0,55-0,90) |
| <b>Jung-Hwa Park et al 2013</b>  | 46                 | 27-40                   | 4.68          | 0,87 (0,73-0,93)  | 1 (0,20-1)            | -                   | 0,13 (0,06-0,28) |
| <b>Dipstick proteinuria</b>      |                    |                         |               |   |                       |                     |                  |
| <b>Noreen Murray et al 2002</b>  | 913                | -                       | >= 1+         | Dipstick proteinuria in first visit<br>0,07 (0,02-0,24)   | 0,96 (0,94-0,97)      | 2,04 (0,51-8,06)    | 0,95 (0,85-1,07) |
|                                  |                    |                         |               | Dipstick proteinuria during pregnancy<br>0,62 (0,42-0,78) | 0,61 (0,58-0,64)      | 1,63 (1,18-2,25)    | 0,6 (0,36-1,02)  |
| <b>Ca/Cr Ratio</b>               |                    |                         |               |   |                       |                     |                  |
| <b>Rose Gasnier et 2011</b>      | 56                 | 20-37                   | 0,053 mg/g    | 0,71 (0,52-0,84)  | 0,85 (0,68-0,94)      | 5 (1,95-12,76)      | 0,33 (0,18-0,61) |
| <b>T Kazerooni et al 2002</b>    | 102                | 20-24                   | < 0,22 mg/dl  | 0,75 (0,40-0,92)  | 0,76 (0,67-0,84)      | 3,20 (1,86-5,51)    | 0,32 (0,09-1,9)  |
| <b>Natriuria</b>                 |                    |                         |               |   |                       |                     |                  |
| <b>Rose Gasnier et al 2013</b>   | 56                 | 20-37                   | 177 mEq       | 0,67 (0,43-0,82)  | 0,67 (0,43-0,82)      | 2,11 (1,16-3,82)    | 0,47 (0,26-0,85) |
| <b>Podocyturia</b>               |                    |                         |               |   |                       |                     |                  |
| <b>Iasmina Craici et al 2013</b> | 234                | 27                      | Presence      | 1 (0,79 – 1)  | 1 (0,98-1)            | -                   | -                |
| <b>IPG /Cr Ratio</b>             |                    |                         |               |   |                       |                     |                  |
| <b>Lalita Dawonauth et al</b>    | 416                | -                       | 9,77 AU/nmol  | 0,85 (0,69-0,93)  | 0,82 (0,78-0,86)      | 5 (3,85-6,51)       | 0,17 (0,07-      |



|                                  |     |       |          |                  |                  |                  |                  |
|----------------------------------|-----|-------|----------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>2014</b>                      |     |       |          |                  |                  |                  | 0,39)            |
| Proteinuria                      |     |       |          |                  |                  |                  |                  |
| <b>Daya Sirohiwal et al 2009</b> | 200 | 20-28 | > 310 mg | 0,85 (0,65-0,95) | 0,72 (0,65-0,78) | 3,06 (2,28-4,11) | 0,19 (0,06-0,56) |

Figure 2: Sensitivity of each study (95% CI)

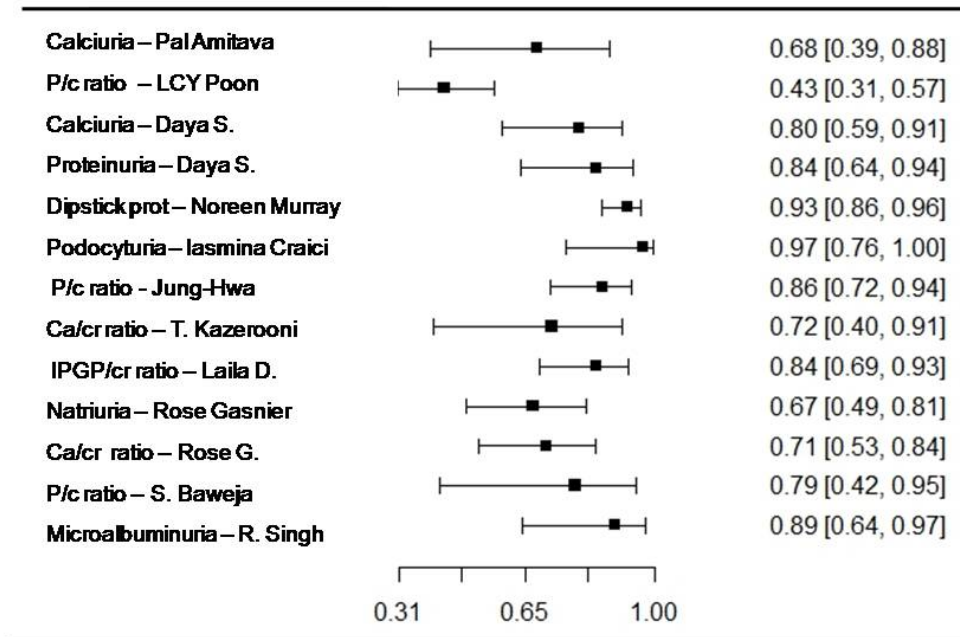


Figure 3: Specificity of each study (95% CI)

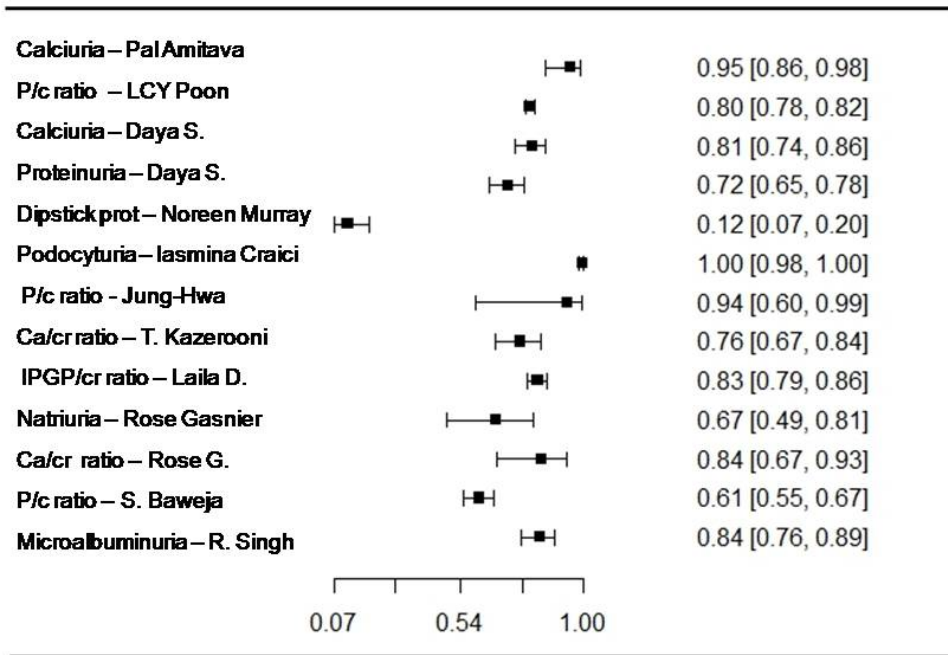


Figure 4: Diagnostic Odds Ratio (DOR) of each study and of the meta-analysis summary (95% CI).

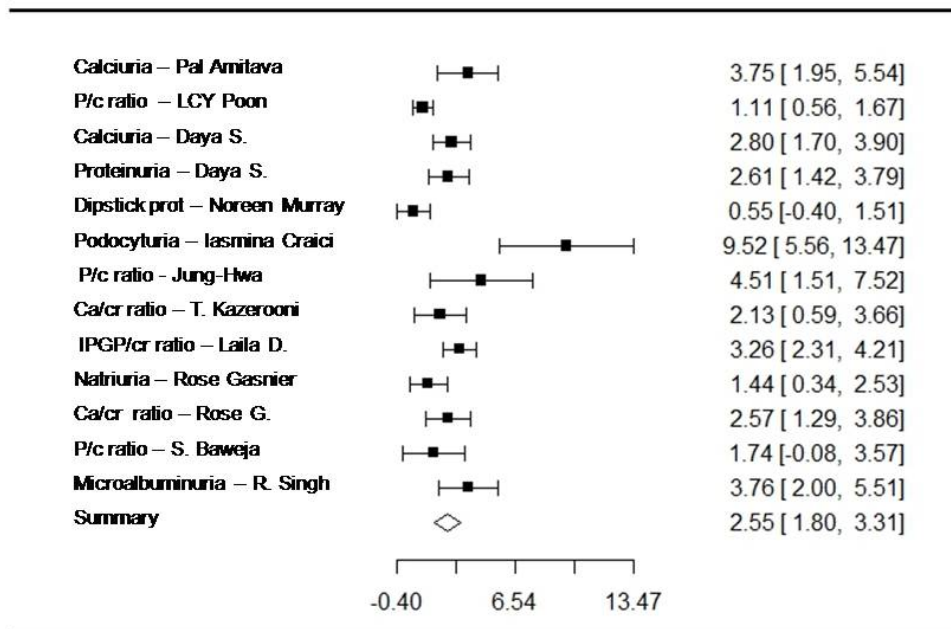
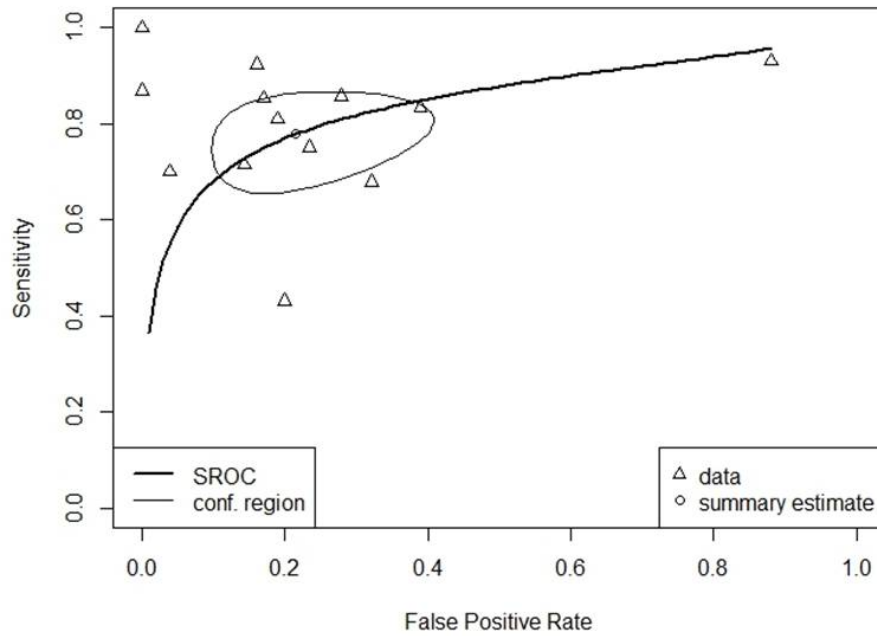


Figure 5: ROC curve of data and meta-analysis summary estimate



## **Considerações Finais**

Este estudo mostra a heterogeneidade da acurácia dos testes urinários utilizados na predição da pré-eclâmpsia, confirmando os dados disponíveis na literatura. Os testes mais significativos foram a podocitúria, a calciúria, o inositol fosfoglicano-P e a microalbuminúria. Os testes menos significativos foram a proteinúria em fita reagente, a natriúria de 24h e a relação p/c. Os estudos apresentam ampla variação quanto à idade gestacional de aplicação do teste, ponto de corte dos valores encontrados e seleção das pacientes, dificultando a análise dos dados. A síntese da meta-análise mostrou baixa acurácia diagnóstica dos testes urinários utilizados na predição da pré-eclâmpsia.

## **Anexo 1 - Parecer CEP**

Projeto de pesquisa aprovado pelo CEP do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, parecer 293.946 de 05/06/2013.

## Anexo 2 - PRISMA

| Section/topic             | #  | Checklist item  |
|---------------------------|----|---|
| <b>TITLE</b>              |    |   |
| Title                     | 1  | Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.   |
| <b>ABSTRACT</b>           |    |   |
| Structured summary        | 2  | Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number. |
| <b>INTRODUCTION</b>       |    |   |
| Rationale                 | 3  | Describe the rationale for the review in the context of what is already known.  |
| Objectives                | 4  | Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).  |
| <b>METHODS</b>            |    |   |
| Protocol and registration | 5  | Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.   |
| Eligibility criteria      | 6  | Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.  |
| Information sources       | 7  | Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.  |
| Search                    | 8  | Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.   |
| Study selection           | 9  | State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).   |
| Data collection process   | 10 | Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.  |
| Data items                | 11 | List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.   |



|                                    |    |  |
|------------------------------------|----|--|
| Risk of bias in individual studies | 12 | Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis. |
| Summary measures                   | 13 | State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).  |
| Synthesis of results               | 14 | Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.  |
| Risk of bias across studies        | 15 | Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).   |
| Additional analyses                | 16 | Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.   |
| <b>RESULTS</b>                     |    |  |
| Study selection                    | 17 | Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.  |
| Study characteristics              | 18 | For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.   |
| Risk of bias within studies        | 19 | Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).  |
| Results of individual studies      | 20 | For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.               |
| Synthesis of results               | 21 | Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.  |
| Risk of bias across studies        | 22 | Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).  |
| Additional analysis                | 23 | Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).  |
| <b>DISCUSSION</b>                  |    |  |
| Summary of evidence                | 24 | Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).                                   |
| Limitations                        | 25 | Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).  |
| Conclusions                        | 26 | Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.  |

| <b>FUNDING</b> |    |  |
|----------------|----|--|
| Funding        | 27 | Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review. |

### Anexo 3. QUADAS

| Item |   | Yes                   | No                    | Unclear               |
|------|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1.   | Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2.   | Were selection criteria clearly described?  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3.   | Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4.   | Is the time period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5.   | Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification using a reference standard of diagnosis?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6.   | Did patients receive the same reference standard regardless of the index test result?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7.   | Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference standard)?                                     | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8.   | Was the execution of the index test described in sufficient detail to permit replication of the test?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 9.   | Was the execution of the reference standard described in sufficient detail to permit its replication?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 10.  | Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

| <b>Item</b> |   | <b>Yes</b>               | <b>No</b>                | <b>Unclear</b>           |
|-------------|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 11.         | Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12.         | Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13.         | Were uninterpretable/ intermediate test results reported?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14.         | Were withdrawals from the study explained?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

