



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Renata Melo Campos**

**Fatores que Influenciam a acurácia da relação  
proteína/creatinina urinária em amostra isolada de urina na  
avaliação de síndromes hipertensivas gestacionais.**

Dissertação apresentada à  
Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio  
de Mesquita Filho”, Câmpus de  
Botucatu, para obtenção do título de  
Mestra em Tocoginecologia.

Orientador(a): Prof. Dr. Joelcio Francisco Abbade

**Botucatu  
2023**

# Renata Melo Campos

Fatores que Influenciam a acurácia da relação proteína/creatinina urinária em amostra isolada de urina na avaliação de síndromes hipertensivas gestacionais.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Tocoginecologia.

Orientador (a): Prof.Dr.Joelcio Francisco Abadde

Botucatu  
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Campos, Renata Melo.

Fatores que influenciam a acurácia da relação  
proteína/creatinina urinária em amostra isolada de urina  
na avaliação de síndromes hipertensivas gestacionais /  
Renata Melo Campos. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista  
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de  
Botucatu

Orientador: Joelcio Francisco Abbade

Capes: 40101150

1. Proteinúria. 2. Fatores imunológicos. 3. Hipertensão  
na gravidez. 4. Pré-eclâmpsia.

Palavras-chave: Fatores modificadores; Pré-eclâmpsia;  
Proteinúria 24h.

## **IMPACTO SOCIAL**

Considerando que, a determinação da proteinúria como diagnóstico da pré-eclâmpsia necessita ser rápida, exequível e de baixo custo, a identificação e melhor entendimento de fatores sociodemográficos, clínicos e laboratoriais que interferem na relação proteína-creatinina urinária, em amostra isolada de urina, são fundamentais para a acurácia de seus resultados.

## **SOCIAL IMPACT**

Considering that the determination of proteinuria as a diagnosis of pre-eclampsia needs to be quick, feasible and low cost, the identification and better understanding of sociodemographic, clinical and laboratory factors that interfere with the urinary protein-creatinine ratio, in an isolated urine sample, are fundamental for the accuracy of its results.



# Dedicatória

Dedico esse trabalho aos meus pais, meus maiores incentivadores, os primeiros mestres que conheci, que muito me ensinaram sobre a vida, e nunca mediram esforços para meus estudos. À minha irmã, Luciana, minha amiga e fiel companheira, que sempre torceu pelo meu sucesso. E aos meus avós, que em vida ou “in memoriam”, me deram oportunidade para voar.

# Agradecimentos

A Deus, toda gratidão, por ter sido meu maior companheiro nos dias de solidão e desespero, por sempre está guiando minhas escolhas e decisões. Por me proporcionar muito menos do que peço em orações, mas, muito mais que mereço. Obrigada Deus, por mais essa conquista.

Aos meus pais, Ronald e Ana, que são meus maiores exemplos de dedicação ao ensino, sem dúvidas, a escolha pela pós-graduação, foi feita, por ter dentro de casa, os mestres que mais admiro. Obrigada, por mesmo distantes estarem presentes, me apoiando incondicionalmente.

A minha irmã, Luciana, que sempre acreditou no meu potencial, e deixou claro, que sou um exemplo. Por você, tento me tornar cada dia melhor, para que meus passos, sejam guia de sua trajetória.

Aos meus familiares, que mesmo de longe, torceram pelo meu sucesso e foram extremamente compreensivos com minhas ausências, ao longo desses anos.

Ao meu querido orientador, professor Joelcio Francisco Abbade, pela paciência e sapiência de me direcionar nesta jornada, pelos ensinamentos, que vão muito além da pós-graduação. Obrigada, professor, por antes de ser médico, chefe e orientador, ser “apenas” um grande mestre.

Às pacientes, que de maneira tão generosa, contribuíram para que esse trabalho acontecesse, mesmo estando em um momento de fragilidade pessoal.

Aos professores, Jose Carlos Peraçoli e Cláudia Garcia Magalhães, que aceitaram o convite para a qualificação do trabalho e fizeram contribuições de extrema pertinência que agregaram ao trabalho.

Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, especialmente a Maternidade e todos seus funcionários, pela oportunidade de realização de residência médica e pós-graduação, assim como a disponibilidade de seus serviços para realização do meu estudo.

Aos colegas da residência médica, que sempre me apoiaram, incentivaram e acompanharam de perto todo esse processo.

Aos meus amigos da vida, Lucas Azevedo e Anna Clara Gurgel, que me acolheram e ajudaram quando o cansaço insistia em aparecer, vocês são a minha família longe de casa.

Á todos vocês, toda a minha gratidão, sem vocês esse momento de crescimento pessoal e profissional não seria possível.

# Epígrafe

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas, ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.” (Carl Jung)

## SUMÁRIO

RESUMO .....	i
ABSTRACT .....	ii
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1. INTRODUÇÃO.....	2
<b>QUESTÃO DA PESQUISA.....</b>	<b>8</b>
<b>OBJETIVO .....</b>	<b>8</b>
<b>HIPÓTESE .....</b>	<b>8</b>
2. QUESTÃO DA PESQUISA – OBJETIVO - HIPÓTESE .....	9
2.1. Questão de pesquisa .....	9
2.2. Objetivo .....	9
2.3. Hipótese.....	9
<b>MÉTODO.....</b>	<b>10</b>
3. MÉTODO .....	11
3.1. Desenho do estudo .....	11
3.2. Contexto e local do estudo .....	11
3.3. Participantes.....	11
3.4. Análise das amostras isoladas de urina e da amostra de urina 24 horas .....	12
3.5. Variáveis estudadas .....	12
3.6. Análise Estatística .....	15
3.6.1. Variáveis incluídas na regressão logística.....	16
3.7. Tamanho amostral.....	17
4. ASPECTOS ÉTICOS .....	17
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>19</b>
5. RESULTADOS .....	20
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>25</b>
6. DISCUSSÃO.....	26
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>30</b>
7. CONCLUSÃO .....	31
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>32</b>
8. REFERÊNCIAS .....	33
<b>ANEXOS .....</b>	<b>41</b>
9. ANEXO I – Aprovação do projeto de Pesquisa pelo CEP.....	42

## RESUMO

**Introdução:** A proteinúria de 24 horas (PtU24h) é considerada o padrão ouro para diagnóstico da pré-eclâmpsia. Outro exame utilizado para identificação da proteinúria (PtU), que na prática pode substituir a PtU24h, é a relação de proteína pela creatinina (Pt/Cr) em amostra isolada de urina.

**Objetivo:** estabelecer fatores clínicos e/ou laboratoriais que independentemente possam influenciar na acurácia da relação Pt/Cr em amostra isolada de urina na avaliação das síndromes hipertensivas da gestação.

**Método:** Foi realizado um estudo de corte transversal e prospectivo de amostras de urina (isolada e de 24 horas), conforme protocolo do serviço de Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp (HC-FMB-Unesp), para investigação diagnóstica de PE em gestantes. As amostras foram coletadas no Pronto Atendimento da Mulher e/ou na Maternidade do HC-FMB-Unesp. Foram colhidas informações sobre os parâmetros clínicos e laboratoriais. O tamanho amostral estimado foi de 185 gestantes com todas as informações necessárias e para análise estatística utilizou-se regressão logística, com nível de significância de 5%, para identificar fatores independentes que poderiam interferir no resultado da Pt/Cr

**Resultados:** Foram incluídas 200 gestantes no período de abril/2021 a dezembro/2022. Dentre todos os fatores estudados, o único que apresentou associação independente para essa discordância foi a concentração de creatinina na amostra isolada de urina para o cálculo da relação Pt/Cr (OR = 2,6; IC95% 1,4-4,7).

**Conclusão:** Mesmo tendo a possibilidade de interferência de muitos fatores clínicos ou laboratoriais, nosso estudo identificou que apenas a concentração urinária de creatinina elevada ( $\geq 62$  mg/dl) esteve associada a discrepância entre os resultados da relação Pt/Cr e a P24h, na avaliação de gestantes com síndromes hipertensivas. Para os exames com resultados negativo, devemos observar o valor da creatinina urinária. Se esta for considerada aumentada ( $\geq 62$  mg/dL), devemos avaliar o exame de proteinúria de 24h, considerando a possibilidade de um falso negativo.

**Palavras Chaves:** Proteinúria; Fatores imunológicos; Hipertensão na gravidez; PE.

## ABSTRACT

**Introduction:** 24-hour proteinuria (24hP) is considered the gold standard for diagnosing preeclampsia. However, we can use the protein-to-creatinine index (Pt/Cr) in an isolated urine sample instead 24hP to identify protein in the urine. Although, we can find some discrepancies between them.

**Objective:** to identify sociodemographic, clinical, and laboratory factors that independently may interfere with the accuracy of the Pt/Cr ratio in an isolated urine sample in the evaluation of hypertensive syndromes during pregnancy.

**Method:** a cross-sectional and prospective study was carried out at the Obstetrics Service of the Clinical Hospital of Botucatu Medical School. Urine samples (isolated and 24-hour) were collected at the Women's and Maternity Emergency Room, according to the clinical protocol to diagnose PE. We collected information clinical and laboratory parameters. The estimated sample size was 185 pregnant women. Logistic regression analysis was performed, with a significance level of 5%, to identify independent factors that could interfere with the Pt/Cr result.

**Results:** 200 pregnant women were included from April/2021 to December/2022. The creatinine concentration in the isolated urine sample for calculating the Pt/Cr ratio (OR = 2.6; 95% CI 1.4-4.7) showed an independent association for this disagreement.

**Conclusion:** Even with the possibility of interference of many factors, our study identified that only elevated urinary creatinine concentration is associated with the discrepancy between Pt/Cr ratio and 24hP in hypertensive syndromes in pregnancy. For tests with negative results, we must observe the value of urinary creatinine. If this is considered increased ( $\geq 62$  mg/dL), the 24-hour proteinuria test should be evaluated, considering the possibility of a false negative.

**Keywords:** Proteinuria; Immunological factors; Hypertension in pregnancy; Preeclampsia.



# INTRODUÇÃO

## 1. INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença específica da gestação, que têm como manifestação clínica a associação de hipertensão arterial ( $PA \geq 140 \times 90$  mmHg) e proteinúria (proteinúria de 24 horas (PtU24h)  $\geq 300$  mg/24 horas) ou disfunção de órgãos-alvo (mesmo sem a presença de PtU), na segunda metade da gestação (1).

Acomete anualmente entre 5% e 8% das gestantes em todo o mundo, sendo responsável por aproximadamente 76.000 mortes maternas e 500.000 mortes perinatais. Entre os principais fatores destacam-se o comprometimento renal, a síndrome HELLP o comprometimento cerebral e cardiopulmonar (1,2).

Em todo o mundo, de 10% a 15% das mortes maternas diretas estão associadas à PE, sendo que 99% dessas mortes ocorrem em países de baixa e média-renda. No Brasil a PE contribui com um quarto de todos os óbitos maternos registrados, sendo a principal causa de morte materna (3,4).

Os critérios atuais para o diagnóstico de PE, de acordo com a Sociedade Internacional para o Estudo da Hipertensão na Gravidez (ISSHP), são pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg de início após 20 semanas de gestação, associada a PtU24h ( $\geq 0,3$  g/dia), disfunção de outros órgãos maternos (insuficiência renal, envolvimento hepático, complicações neurológicas, complicações hematológicas) e/ou disfunção uteroplacentária (restrição do crescimento fetal) (5).

Inicialmente, a PE era classificada em leve ou grave de acordo com a gravidade da PtU e hipertensão e um valor de PtU  $> 5$  g/24 h era usado para indicar PE grave (6,7). Em 2013, o American College of Obstetricians and Gynecologists removeu a PtU como critério essencial para o diagnóstico de PE (6,8).

Mesmo diante de sua importância clínica, a fisiopatologia da PE ainda não é totalmente bem compreendida, atualmente suas teorias mais relevantes envolvem predisposição genética, deficiência do estado nutricional, quebra de tolerância imunológica, placentação deficiente, resposta inflamatória sistêmica e desequilíbrio angiogênico (3).

A PE é uma síndrome sistêmica caracterizada por intenso estado inflamatório e anti-angiogênicos. A sua fisiopatologia envolve alterações no processo de invasão trofoblástica,

com suprimento sanguíneo uterino inadequado e estresse oxidativo do tecido placentário (9).

As alterações placentárias decorrentes desse processo levam à maior produção de sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1), que é uma forma solúvel do VEGFR-1 (Vascular endothelial growth factor receptor 1). Tem ação anti-angiogênica, com papel fundamental na regulação da angiogênese durante a gestação. O sFlt-1 provoca o sequestro de VEGF (vascular endothelial growth factor) e PlGF (fator de crescimento placentário) e impede que realizem suas funções na homeostase endotelial, culminando com disfunção dessas células, tendo papel fundamental no desenvolvimento da PE (10,11). De uma maneira geral, os processos inflamatórios, de disfunção endotelial e estresse oxidativo estão interligados e agem de maneira sinérgica (9).

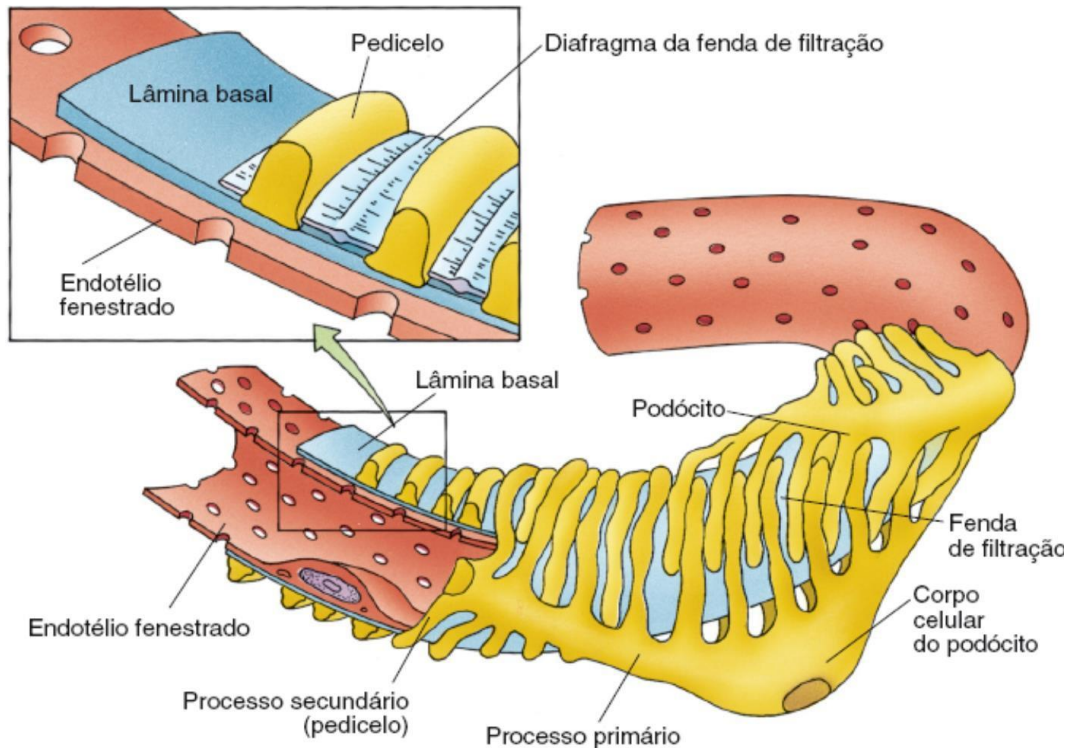
A importância das alterações glomerulares na PE é indiscutível e seu estudo possui evolução histórica. A primeira e mais significativa lesão descrita foi a endoteliose capilar glomerular, relatada a princípio como sendo patognomônica da doença (12).

Acredita-se que a endoteliose capilar glomerular contribua para a redução da filtração glomerular e para a PtU na PE. Entretanto, essa alteração não é mais considerada um sinal próprio e característico da PE, podendo ocorrer em outras doenças e até mesmo em gestantes normais.

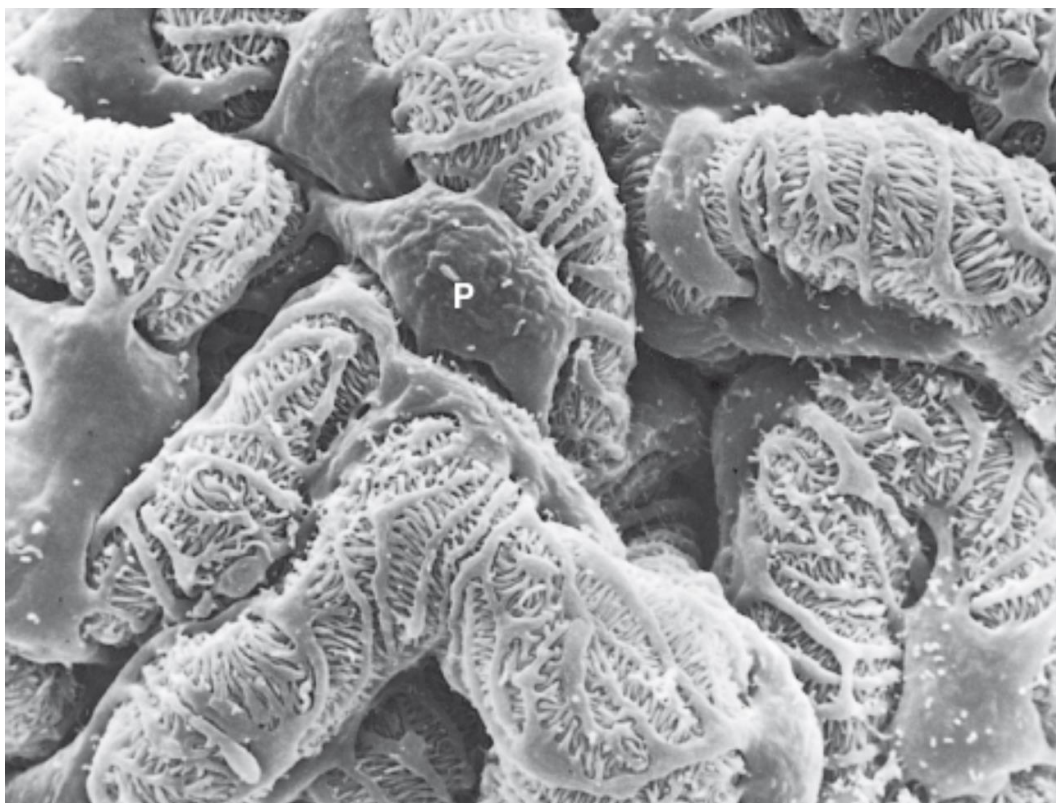
A endoteliose capilar glomerular é caracterizada por lesões endoteliais do glomérulo, vacuolização endotelial e hipertrofia das organelas citoplasmáticas, alterações que estão associadas à PtU (13). Além disso, dados atuais sugerem que o número de podócitos urinários em mulheres com PE é maior do que em mulheres com hipertensão gestacional ou gestações normais (14,15). A função do podócito e da fenda do diafragma depende das concentrações fisiológicas de fatores circulantes, como o VEGF e seu antagonista, o sFlt-1 (16–18).

Os podócitos são células epiteliais diferenciadas, que revestem a superfície externa da membrana basal glomerular e se voltam para a pelve renal. Cada podócito está associado a mais de uma arteríola, e cada arteríola é coberta por mais de um podócito. Eles têm extensões do corpo celular semelhantes a polvos, conhecidas como processos primários, que se ramificam para formar processos secundários e terciários, denominados pedicelos (19,20).

A barreira de filtração glomerular constitui, então, uma membrana, mais espessa, formada a partir da associação entre a membrana basal das células endoteliais dos capilares glomerulares e a membrana basal dos podócitos, que são células especializadas da cápsula de Bowman, que possuem um corpo com prolongamentos citoplasmáticos, encontrando-se abaixo destes uma delgada membrana, por onde passará o filtrado glomerular. Forma assim uma última barreira renal para filtração de proteínas, impermeável a macromoléculas(20).



**Figura 1:** Diagrama esquemático da barreira de filtração glomerular e da inter-relação entre glomérulos, podócitos, pedicelos e lâminas basais (Fonte: Gartner, Leslie P, 2022. (21))



**Figura 2:** Microscopia eletrônica de varredura de podócitos e seus processos de um rim de rato (4.700 ×). P, podócito. (Fonte: Brenner BM, Rector FC. 1991 (22))

Na gestação, o equilíbrio entre fatores pró-angiogênicos e seu antagonista, o sFlt-1, é responsável pela formação da barreira de filtração glomerular e para manter o glomérulo saudável e os podócitos funcionantes (14,16–18,23,24). O desequilíbrio entre esses fatores angiogênicos, observado na PE, pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento de danos endoteliais na barreira de filtração glomerular, incluindo a destruição de podócitos (10,25).

Essas alterações causam aumento da excreção de proteína na urina (PtU), identificada por valores iguais ou maiores que 300 mg em urina de 24 horas (2, Peraçoli et al., 2023). A utilização desse valor se baseia no estudo de Higby et al. (1994) que avaliou a proteína urinária em 24 horas em 270 gestantes saudáveis e a excreção média de proteína foi de 116,9 mg, com limite superior do intervalo de confiança a 95% de 259,4 mg. (26)

No entanto, a coleta de urina de 24 horas apresenta algumas desvantagens como maior tempo consumido e maior custo, desconforto para a paciente e dificuldade para realizá-lo, além de poder postergar o diagnóstico da PE e tomada de decisão. Ademais, a acurácia do

método pode estar comprometida por ocorrer coleta incompleta das amostras, tempo menor de 24 horas, inclusão de duas primeiras amostras da manhã, esvaziamento incompleto da bexiga e armazenamento inadequado da amostra (27–29).

Outro parâmetro preconizado atualmente para o diagnóstico de PtU, que na prática pode substituir a PtU24h, é a relação entre proteína e creatinina (Pt/Cr) em amostra isolada de urina, cujos resultados iguais ou maiores que 30 mg por mmol (ou 0,30 mg/mg) representam PtU significativa (2,3). As vantagens da utilização da Pt/Cr são o baixo custo financeiro, a fácil realização e rápida análise da amostra (27,30), que elimina as dificuldades inerentes à realização de coletas de urina de 24 horas e acelera o processo de tomada de decisão. Além disso, é uma ferramenta para estimar a PtU na PE melhor que o exame de urina tipo 1 (31). Entretanto, apesar da recomendação de uso do valores iguais ou maiores que 0,30 mg/mg para detecção da PtU, existe divergência desses valores na literatura, que varia de 20 mg/mg a 53 mg/mg(32–39).

A literatura apresenta algumas limitações na utilização da relação Pt/Cr, sendo que a maioria delas não foram avaliadas em gestantes. Merecem destaque o fato da relação Pt/Cr em amostra isolada de urina não considerar a variação de excreção de proteínas na urina durante o dia (27) e a massa muscular (40).

Ahmed et al. demonstraram ausência de correlação entre a relação Pt/Cr em amostra isolada de urina e a concentração de proteína em de urina de 24 horas quando a excreção diária de proteína é  $\geq 6$ g e baixa taxa de filtração glomerular (TFG) em pacientes com glomerulonefrite(41). Outros autores também demonstraram que a relação Pt/Cr pode estar superestimada em pacientes com baixas TFG (42,43).

A relação Pt/Cr em amostra isolada de urina com densidade baixa ou alta tem maior probabilidade de superestimar ou subestimar a quantidade diária real de PtU, respectivamente, especialmente em uma amostra de urina diluída, com creatinina urinária abaixo de 39 mg/dL ou em uma amostra concentrada com creatinina acima de 62 mg/dL (44).

Apesar de haver questionamentos sobre a distribuição dos sujeitos da pesquisa que avalia raça e ou etnia (45), valores mais baixos da relação Pt/Cr são observados em afro-americanos, porque excretam mais creatinina na urina, em comparação com os caucasianos com altura e peso semelhantes, porém esses dados não foram avaliados em uma população

gestante (46,47).

Além disso, há dificuldade de se comparar os diferentes estudos por causa da diversidade de métodos usados para avaliar a concentração de proteína e creatina urinária (48–51).

Até o momento não identificamos nenhum estudo que avalie conjuntamente diferentes fatores que possam estar associados a alterações da acurácia da relação Pt/Cr urinária em amostra isolada de urina na avaliação das síndromes hipertensivas da gestação. Portanto, nos propomos a estudar possíveis fatores que possam comprometer essa acurácia.

**QUESTÃO DE PESQUISA**  
**OBJETIVO**  
**HIPÓTESE**

## **2. QUESTÃO DE PESQUISA – OBJETIVO - HIPÓTESE**

### **2.1. Questão de pesquisa**

Existem fatores clínicos e/ou laboratoriais independentes que possam influenciar no resultado da relação Pt/Cr em amostra isolada de urina e ou da PtU24h na avaliação das síndromes hipertensivas da gestação?

### **2.2. Objetivo**

Identificar possíveis fatores clínicos e/ou laboratoriais que influenciam na discordância dos resultados entre Pt/Cr e PtU24h.

### **2.3. Hipótese**

Existem fatores clínicos e/ou laboratoriais que independentemente interferem no resultado da relação Pt/Cr e estão associados à discordância entre os resultados da relação Pt/Cr e PtU24h na avaliação de gestantes com síndromes hipertensivas.

## MÉTODO

### 3. MÉTODO

#### 3.1. Desenho do estudo

Foi realizado um estudo observacional, de corte transversal e prospectivo.

#### 3.2. Contexto e local do estudo

O estudo foi conduzido no serviço de Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp (Obst-HCFMB-Unesp) e as amostras de urina (isolada e de 24 horas) foram coletadas no Pronto Atendimento da Mulher ou na Maternidade do HCFMB, conforme protocolo do Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez (RBEHG) (3) para investigação diagnóstica de PE em gestantes, e acrescentado o exame de cultura de urina, de acordo com o quadro 1 descrito abaixo.

**Quadro 1:** Exames laboratoriais para investigação de gestante com hipertensão arterial

Hemograma
Ureia
Creatinina
Alanina Aminotransferase (ALT)
Aspartato Aminotransferase (AST)
Bilirrubina total
Haptoglobina
Ácido Úrico
Desidrogenase Láctica (DHL)
Urina I
Cultura de Urina
Pt/Cr em amostra isolada de urina
PtU24h

#### 3.3. Participantes

Foram incluídas no estudo as gestantes que apresentaram hipertensão arterial (PAS  $\geq 140$  mmHg e/ou PAD  $\geq 90$  mmHg) na segunda metade da gestação e foram submetidas à

investigação laboratorial para diagnóstico de PE, de acordo com o protocolo do serviço. Foram incluídas pacientes que desenvolveram PE isoladamente e aquelas que apresentaram hipertensão arterial crônica e/ou que desenvolveram PE sobreposta. Pacientes com gestação gemelar, mal formação fetal, nefropatia crônica, gestantes diabéticas mellitus tipo 1/2 classe F, idade materna menor de 18 anos e idade gestacional < 20 semanas foram excluídas do estudo.

### **3.4. Análise das amostras isoladas de urina e da amostra de urina 24 horas**

Tanto a amostra de urina isolada, quanto a amostra de urina 24 horas dessas gestantes foram encaminhadas para processamento e análise no Laboratório de Análises Clínicas do HCFMB (LAC-HCFMB), utilizando-se o método de química seca para quantificação da PtU e da creatinina urinária.

O método de química seca é realizado pelo aparelho Vitros XT 7600 e consegue realizar a dosagem de analitos através de métodos colorimétricos pela comparação da cor produzida por uma reação química com uma cor padrão, gerando uma diferença de densidade que indica a presença de proteína na amostra (52).

### **3.5. Variáveis estudadas**

- **PtU24h:** quantificação da proteína (g) em volume urinário coletado em 24 horas (g/24 horas). Foi considerada PtU positiva quando  $\geq 0,30\text{g}/24\text{h}$ .
- **Relação Pt/Cr urinária (na amostra isolada):** razão entre a PtU (mg/dL) e a creatinina urinária (mg/dL) em amostra isolada, apresentada em número com duas casas decimais. Foi considerada PtU positiva quando a relação determinada foi  $\geq 0,30$ .
- **PtU na amostra isolada:** quantificação da proteína (mg) em amostra isolada de urina (mg/dL).
- **Creatinina urinária na amostra isolada:** quantificação da creatinina (mg) em amostra isolada de urina (mg/dL), classificada de acordo com Yang et al (2015)(44):

Baixa: menor ou igual 39 mg/dL

Alta: maior ou igual 62 mg/dL

- **Creatinina sérica:** foi quantificada a concentração sérica de creatinina (mg/dL) e considerada como alterada quando o resultado foi  $\geq 1$  mg/dL.
- **Idade:** em anos completos. Classificada de acordo com as seguintes faixas etárias:
  - entre 18 e < 25 anos
  - entre 25 e < 35 anos
  - $\geq 35$  anos
- **Raça ou cor:** identificada através da autoclassificação em branco, preto, pardo, indígena ou amarelo (53)
- **Peso materno:** foi quantificado em quilogramas
- **Altura materna:** medida em metros
- **Índice de massa corpóreo – pré gestacional ou antes de 12 semanas de gestação:** foi calculado pela divisão do peso materno pela altura ao quadrado e classificado segundo a OMS(54):
  - Baixo Peso: Até 18,5 Kg/m<sup>2</sup>
  - Eutrófica: Entre 18,6 e 24,9 Kg/m<sup>2</sup>
  - Sobrepeso: Entre 25,0 a 29,9 Kg/m<sup>2</sup>
  - Obesidade grau I: Entre 30,0 a 34,9 Kg/m<sup>2</sup>
  - Obesidade grau II: Entre 35,0 a 39,9 Kg/m<sup>2</sup>
  - Obesidade grau III: Acima de 40,0 Kg/m<sup>2</sup>
- **Índice de massa corpóreo – no momento da coleta dos exames(55,56):**

Semana gestacional	Baixo peso: IMC menor do que	Adequado: IMC entre	Sobrepeso: IMC entre	Obesidade: IMC maior do que
6	19,9	20,0 – 24,9	25,0 – 30,0	30,1
7	20,0	20,1 – 25,0	25,1 – 30,1	30,2
8	20,1	20,2 – 25,0	25,1 – 30,1	30,2
9	20,2	20,3 – 25,2	25,3 – 30,2	30,3
10	20,2	20,3 – 25,2	25,3 – 30,2	30,3
11	20,3	20,4 – 25,3	25,4 – 30,3	30,4
12	20,4	20,5 – 25,4	25,5 – 30,3	30,4
13	20,6	20,7 – 25,6	25,7 – 30,4	30,5
14	20,7	20,8 – 25,7	25,8 – 30,5	30,6
15	20,8	20,9 – 25,8	25,9 – 30,6	30,7
16	21,0	21,1 – 25,9	26,0 – 30,7	30,8
17	21,1	21,2 – 26,0	26,1 – 30,8	30,9
18	21,2	21,3 – 26,1	26,2 – 30,9	31,0
19	21,4	21,5 – 26,2	26,3 – 30,9	31,0
20	21,5	21,6 – 26,3	26,4 – 31,0	31,1
21	21,7	21,8 – 26,4	26,5 – 31,1	31,2
22	21,8	21,9 – 26,6	26,7 – 31,2	31,3
23	22,0	22,1 – 26,8	26,9 – 31,3	31,4
24	22,2	22,3 – 26,9	27,0 – 31,5	31,6
25	22,4	22,5 – 27,0	27,1 – 31,6	31,7
26	22,6	22,7 – 27,2	27,3 – 31,7	31,8
27	22,7	22,8 – 27,3	27,4 – 31,8	31,9
28	22,9	23,0 – 27,5	27,6 – 31,9	32,0
29	23,1	23,2 – 27,6	27,7 – 32,0	32,1
30	23,3	23,4 – 27,8	27,9 – 32,1	32,2
31	23,4	23,5 – 27,9	28,0 – 32,2	32,3
32	23,6	23,7 – 28,0	28,1 – 32,3	32,4
33	23,8	23,9 – 28,1	28,2 – 32,4	32,5
34	23,9	24,0 – 28,3	28,4 – 32,5	32,6
35	24,1	24,2 – 28,4	28,5 – 32,6	32,7
36	24,2	24,3 – 28,5	28,6 – 32,7	32,8
37	24,4	24,5 – 28,7	28,8 – 32,8	32,9
38	24,5	24,6 – 28,8	28,9 – 32,9	33,0
39	24,7	24,8 – 28,9	29,0 – 33,0	33,1
40	24,9	25,0 – 29,1	29,2 – 33,1	33,2
41	25,0	25,1 – 29,2	29,3 – 33,2	33,3
42	25,0	25,1 – 29,2	29,3 – 33,2	33,3

- **Diabetes Mellitus Gestacional (DMG):** mulher com hiperglicemia detectada pela primeira vez durante a gravidez, com níveis glicêmicos sanguíneos que não atingem os critérios diagnósticos para DM.
- **Diabetes Mellitus diagnosticado na gestação (Overt Diabetes):** mulher sem diagnóstico prévio de DM, com hiperglicemia detectada na gravidez e com níveis glicêmicos sanguíneos que atingem os critérios da OMS para a DM na ausência de gestação.
- **Diabetes mellitus pré gestacional:** diagnóstico previamente à gestação, de acordo com critérios da OMS.
- **Bacteriúria assintomática:** presença de cultura de urina com 100.000 unidades

formadoras de colônia/ml ou mais, sem apresentar sintomas de infecção urinária.

- **Densidade urinária:** avaliada pelo exame de urina tipo I e classificada (44) em:
  - Baixa densidade - quando  $< 1,015$ ;
  - Normal - entre  $1,015$  e  $1,025$ ;
  - Alta densidade - quando  $> 1,025$ .
- **PE:** manifestação de hipertensão arterial identificada após a 20ª semana de gestação, associada à PtU significativa ( $PtU_{24h} \geq 300mg$ ). Mesmo que a PtU fosse negativa, considerou-se como PE se a manifestação de hipertensão após a 20ª semana se associou a comprometimento sistêmico ou disfunção de órgãos-alvo (trombocitopenia, disfunção hepática, insuficiência renal, edema pulmonar, crise hipertensiva, iminência de eclâmpsia ou eclâmpsia). Além disso, a associação de hipertensão arterial com sinais de disfunção placentária, como restrição de crescimento fetal e/ou alterações dopplervelocimétricas, também foi considerado diagnóstico de PE, mesmo na ausência de PtU (3,57).
- **PE sobreposta à hipertensão arterial crônica:** esse diagnóstico foi estabelecido em algumas situações específicas: 1) quando, após 20ª semana de gestação, ocorreu o aparecimento ou piora da PtU já detectada na primeira metade da gravidez (considerou-se aumento superior a três vezes o valor inicial); 2) quando gestantes portadoras de hipertensão arterial crônica necessitaram de incremento das doses terapêuticas iniciais ou associação de anti-hipertensivos; 3) na ocorrência de disfunção de órgãos-alvo (3,57).
- **PE precoce e tardia:** considerando a idade gestacional em que ocorreu a manifestação clínica da PE, foi classificada em precoce quando a idade gestacional for  $< 34$  semanas ou tardia quando foi  $\geq 34$  semanas(3,57).

### 3.6. Análise Estatística

Para análise estatística foi utilizado o programa IBM SPSS versão 28. A estatística descritiva foi utilizada para descrever as características dos sujeitos da pesquisa. Foi considerado nível de significância de 5%. Para a análise se os fatores interferiram independentemente no resultado da Pt/Cr foi utilizada regressão logística. Foi considerado nível de significância de 5% e poder estatístico de 80%.

### 3.6.1. Variáveis incluídas na regressão logística

- Variável dependente
  - Discordância entre os resultados da PtU24h e da relação de Pt/Cr na amostra isolada de urina:
    - ✓ PtU24h positiva ( $\geq 0,3$ g/dia) e relação Pt/Cr negativo ( $< 0,3$ ); ou
    - ✓ PtU24h negativa ( $< 0,3$ g/dia) e relação Pt/Cr positiva ( $\geq 0,3$ )
- Possíveis fatores associados
  - Fatores Maternos
    - (i) Raça: considerada a raça negra ou parda
    - (ii) IMC gestacional: considerado peso da paciente no dia da coleta de urina e classificado como obesidade conforme tabela acima (item 2.5.10)
    - (iii) Bacteriúria assintomática: considerada quando a cultura de urina foi positiva
    - (iv) Creatinina Sérica: considerada aumentada quando  $\geq 1,0$ mg/dL
    - (v) Diabetes: considerado quando a paciente foi diagnosticada com DMG ou *overt* diabetes ou já tinha o diagnóstico de DM pré gestacional.
  - Fator relacionado à relação Pt/Cr (Yang, 2015)
    - (i) Creatinina Urinária Baixa:  $\leq 39$  mg/dL
    - (ii) Creatinina Urinária Alta:  $\geq 62$  mg/dL
  - Fatores associados à urina de 24 horas
    - Volume de urina em 24 horas:
      - (i) Normal:  $\geq 600$ mL e  $< 3000$ mL;

- (ii) Diminuído:  $\leq 600\text{mL}$ ;
  - (iii) Aumentado:  $\geq 3.000\text{mL}$ ;
- Fatores associados ao exame de urina tipo I
    - Densidade urinária:
      - (i) baixa:  $< 1,015$
      - (ii) alta:  $> 1,025$
    - pH urinário: considerado alto quando  $> 6,0$
    - Glicose: considerada positiva quando apresentasse pelo menos 1+
    - Urobilinogênio: considerado presente quando  $\geq 1\text{mg/dL}$
    - Pigmentos Biliares: considerado quando presentes
    - Sangue: considerado quando  $\geq 2+$
    - Leucócito Esterase: considerado quando  $\geq 2+$
    - Sedimento Urinário:
      - ✓ Hemácias: considerado quando  $> 3/\text{campo}$
      - ✓ Leucócitos: considerado quando  $> 5/\text{campo}$
      - ✓ Células Epiteliais: considerado quando apresentasse resultado como moderadas ou numerosas
      - ✓ Bactérias: considerado quando apresentasse resultado como moderadas ou numerosas

### **3.7. Tamanho amostral**

Para o estudo de regressão logística, calculamos que seriam necessários 185 casos, considerando o tamanho de efeito previsto (OR) de 2,0, proporção no grupo com discordância de 10% e com significância de 5% e poder estatístico de 80% ( $\beta = 20\%$ ) (58,59). Foram analisadas 200 amostras isoladas de urina e de urina 24 horas na avaliação das síndromes hipertensivas da gestação. Também consideramos as variáveis independentes que entraram no modelo que tiveram pelo menos 10 eventos.

## **4. ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP sob o título “Avaliação da relação proteína/creatinina urinária em amostra isolada de urina versus PtU24h na avaliação de gestantes com hipertensão arterial” (CAAE: 41972621.1.0000.5411; Anexo I) e a execução do projeto foi iniciado após sua avaliação e aprovação. Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE e de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 12 de dezembro de 2012.

## RESULTADOS

## 5. RESULTADOS

Foram incluídas 200 gestantes que concordaram em participar do estudo, e assinaram o TCLE, que tiveram todos os exames propostos para a pesquisa colhidos. As características da população estudada está apresentada na Tabela 1 e descrita a seguir.

A idade média foi de 30 anos ( $\pm 7,0$ ) sendo, 57 pacientes < 25 anos (28,5%; IC95% 22,7%-35,1%), 82 entre 25 e 34 anos (41%; IC95% 34,4%-47,9%) e 61 maior ou igual a 35 anos (30,5%; IC95% 24,5%-37,2%), 48 de raça preta ou parda (24%; IC95% 18,6%-30,4%).

Em relação ao IMC pré gestacional, a média da amostra estudada foi de 31,9 ( $\pm 6,8$ ), sendo 2 pacientes (1%; IC95% 0,3%-3,6%) caracterizadas como baixo peso, 26 (13%; IC95% 9,0% – 18,4%) eutróficas, 62 (31%; IC95% 25,0% – 37,8%) como sobrepeso, 51 (25,5%; IC95% 19,9 – 31,9%) como obesidade grau I, 37 (18,5%; IC95% 13,7%-24,5%) como obesidade grau II e 22 (11%; IC95% 7,4% – 16,1 %) como obesidade grau III.

**Tabela 1:** Características da população incluída no estudo

	<i>Gestantes Hipertensas (n=200)</i>	<i>% (IC95%)</i>
Idade ( $\chi \pm DP$ )	30,0 ( $\pm 7,0$ )	
18 a < 25 anos	57	28,5 (22,7 – 35,1)
25 a < 35 anos	82	41 (34,4 – 47,9)
35 anos ou mais	61	30,5 (24,5 – 37,2)
Raça/cor		
Branca	152	76 (69,6 – 81,4)
Preta ou Parda	48	24 (18,6 – 30,4)
IMC pré gestacional ( $\chi \pm DP$ )	31,9 ( $\pm 6,8$ )	
Baixo peso	2	1,0 (0,3 – 3,6)
Eutrófica	26	13,0 (9,0 – 18,4)
Sobrepeso	62	31,0 (25,0 – 37,8)
Obesidade grau I	51	25,5 (19,9 – 31,9)
Obesidade grau II	37	18,5 (13,7 – 24,5)
Obesidade grau III	22	11 (7,4 – 16,1)
IMC gestacional	35,8 ( $\pm 6,2$ )	
Baixo peso	4	2,0 (0,8 – 5,0)
Adequado	14	7,0 (4,2 – 11,4)
Sobrepeso	46	23,0 (17,7 – 29,3)
Obesidade	136	68,0 (61,2 – 74,1)
Diabetes		
Diabetes Mellitus Gestacional	27	13,5 (9,4 – 18,9)
Diabetes Mellitus pré gestacional / Diabetes Mellitus Overt	12	6,0 (3,5 – 10,2)
PE	168	84,0 (78,3 – 88,4)
Precoce	29	17,3 (12,3 – 23,7)
PE sobreposta	77	45,8 (38,5 – 53,4)
Hipertensão arterial crônica	88	44,0 (37,3 – 50,9)
Creatinina sérica ( $\chi \pm DP$ )	0,57 ( $\pm 0,15$ )	
$\geq 1,0$ mg/Dl	7	3,5 (1,7 – 7,0)

Em relação ao IMC gestacional 2% (IC95% 0,8%-5,0%) caracterizou-se como baixo peso, 7% (IC95% 4,2%-11,4%) eutróficas, 23% (IC95% 17,7%-29,3%) como sobrepeso e 68% (IC95% 61,2% -74,1%) como obesidade.

Em relação ao diabetes, 80% da população estudada não apresentava essa patologia. Sendo que, 27 pacientes (13,5%; IC95% 9,4%-18,9%) apresentava DMG e 12 pacientes (6,0%; IC95% 3,5%-10,2%) apresentava DM2 ou DM overt.

Em relação a PE 84% (IC95% 78,3%-88,4%) da amostra apresentou a patologia, sendo 17,3% (IC95% 12,2%- 23,7%) na sua forma precoce e 45,8% (IC95% 38,5%-53,4%) na forma de PE sobreposta. Em relação a creatinina sérica apenas 0,57% da amostra teve seu valor  $\geq 1,0$  mg/dL.

Sendo assim, realizou-se análise univariada para avaliação de possíveis fatores de risco para a discordância entre relação Pt/Cr e PtU24h, com destaque para duas variáveis: (i) raça negra/parda (RR = 1,4; IC95% 1,0 – 1,9) e (ii) creatinina urinária na amostra para a relação Pt/Cr (RR = 1,7; IC95% 1,1 – 2,4), conforme demonstrado na tabela 2.

**Tabela 2:** Análise univariada dos possíveis fatores de risco para a discordância entre a relação Pt/Cr e PtU24h

	Discordância entre Prot24h e Relação Pt/Cr		RR	IC 95%
	Sim (n=82) n (%)	Não (n=118) n (%)		
Raça (Negro/Parda)	25 (30,5)	23 (19,5)	1,4	1,0 – 1,9
IMC - Coleta Exame (Obesidade)	58 (70,7)	78 (66,1)	1,1	0,8 – 1,6
Cultura de urina (Positiva)	9 (11,0)	14 (11,9)	0,9	0,5 – 1,6
Diabetes (DMG/DM2/Overt)	17 (20,7)	22 (18,6)	1,1	0,7 – 1,6
Creatinina Sérica ( $\geq 1$ mg/dL) *	1 (1,2)	6 (5,1)	0,3	0,1 – 2,1
Creatinina Urinária Baixa ( $\leq 39$ mg/dL)	13 (15,9)	29 (24,6)	0,7	0,4 – 1,1
Creatinina Urinária Alta ( $\geq 62$ mg/dL)	56 (68,3)	57 (48,3)	1,7	1,1 – 2,4
Volume urina 24 horas ( $\leq 600$ mL)	4 (4,8)	12 (10,3)	0,6	0,2 – 1,4
Volume urina 24 horas ( $\geq 3.000$ mL)	11 (13,4)	17 (14,4)	0,9	0,6 – 1,6
Urina I - densidade baixa ( $< 1,015$ )	35 (42,7)	62 (52,5)	0,8	0,6 – 1,1
Urina I - densidade alta ( $> 1,025$ )	11 (13,4)	17 (14,4)	0,9	0,6 – 1,6
Urina I - pH (alto $> 6$ )	20 (24,4)	46 (39)	0,6	0,4 – 1,0
Urina I - Glicose (presente) *	2 (2,4)	6 (5,1)	0,5	0,2 – 2,0
Urina I – Urobilinogênio ( $\geq 1$ mg/dL)	20 (24,4)	23 (19,5)	1,2	0,8 – 1,7
Urina I - Pigmentos Biliares (positivo) *	4 (4,9)	2 (1,7)	1,7	0,9 – 3,0
Urina I – Sangue (2+ ou mais)	9 (11)	15 (12,7)	0,9	0,5 – 1,6
Urina I - Leucócito Esterase (2+ ou mais)	31 (37,8)	41 (34,7)	1,1	0,8 – 1,5
Urina I - Sedimento Urinário – Hemácias ( $> 3$ /campo)	13 (15,9)	19 (16,1)	1,0	0,6 – 1,6
Urina I - Sedimento Urinário – Leucócitos ( $> 5$ /campo)	31 (37,8)	45 (38,1)	1,0	0,7 – 1,4
Urina I - Sedimento Urinário - Células Epiteliais (moderadas/numerosas)	35 (42,7)	40 (33,9)	1,2	0,9 – 1,7
Urina I - Sedimento Urinário - Bactérias (moderadas/numerosas)	54 (65,9)	70 (59,3)	1,2	0,8 – 1,7

\* Menos de dez eventos para a variável independente

**Tabela 3:** Regressão logística binária para verificar a associação entre possíveis fatores associados à discordância entre relação Pt/Cr e PtU24h

	OR	IC 95%		valor p
		Inferior	Superior	
Creatinina Urinária - Relação Pt/Cr ( $\geq 62$ mg/dL)	2,6	1,4	4,7	0,002

Somente a concentração de creatinina na amostra isolada de urina para o cálculo da relação Pt/Cr (OR = 2,6; IC95% 1,4-4,7) apresentou associação independente para a discordância entre relação Pt/Cr e PtU24h, após o ajuste para possíveis fatores (i) maternos (raça/cor, obesidade no momento da coleta dos exames, diabetes e bacteriúria assintomática e creatinina  $\geq 1$  mg/dL); (ii) associados à coleta de urina de 24 horas (volume urinário); (iii) relacionado à relação Pt/Cr (concentração de creatinina na amostra de urina); e (iv) associados ao exame de urina tipo I.

Considerando-se somente as variáveis independentes que entraram no modelo com mais de 10 eventos, somente a concentração de creatinina na amostra isolada de urina elevada ( $\geq 62$  mg/dL) para o cálculo da relação Pt/Cr (OR = 2,4; IC95% 1,3-4,4) como fator independente.



## DISCUSSÃO

## 6. DISCUSSÃO

Nossa proposta foi identificar as possíveis causas da heterogeneidade na precisão entre os testes (Pt/Cr vs P24h) e procurar identificar as condições em que a relação Pt/Cr tem um melhor desempenho, considerando-se a necessidade do diagnóstico mais precocemente possível devido a gravidade dos desfechos maternos e perinatais adversos. Não temos conhecimento de nenhum estudo, até este momento, que avaliou possíveis fatores que isoladamente influenciam na discordância entre a P24h e o índice Pt/Cr para o diagnóstico de PE em gestantes com doença hipertensiva

Sabe-se que a detecção de proteínas na urina de 24h durante a gestação é frequentemente imprecisa, principalmente pela dificuldade de coleta inerente ao método.

Para interpretar os resultados da coleta de urina de 24 horas, é fundamental avaliar a adequação da coleta quantificando a excreção de creatinina na urina de 24 horas, que depende da massa muscular. Em uma coleta completa, a excreção de creatinina na urina de 24 horas estará entre 15 e 20 mg/kg de peso corporal, calculada com base no peso pré-gestacional. Valores substancialmente acima ou abaixo dessa estimativa sugerem coleta excessiva e insuficiente, respectivamente, e devem questionar a precisão do resultado da PtU de 24 horas (60). Infelizmente, durante o planejamento da nossa pesquisa, não previmos a avaliação da creatinina urinária na amostra de 24 horas.

Além do alto índice de coleta imprecisa/incompleta, a coleta de urina de 24 horas é incômoda para pacientes ambulatoriais e o resultado do exame de ser aguardado por pelo menos 24 horas enquanto a coleta está sendo concluída e analisada (60). Em nossos casos, todas as coletas de urina foram realizadas após a internação da paciente.

A relação Pt/Cr tornou-se um método alternativo para diagnóstico de PtU, devido à sua alta precisão, reprodutibilidade e conveniência para coleta quando comparado a proteínúria de 24h. Apesar de haver discordâncias, entre diferentes autores sobre o melhor ponto

de corte para o índice Pr/Cr (32–35,37–39), nós utilizamos recomendações nacionais e internacionais para considerar a relação Pt/Cr  $\geq 0,3$  como PtU presente, para o diagnóstico de PE (3,5).

É importante ressaltar que, na nossa amostra, a coleta da amostra isolada de urina para a realização do índice Pt/Cr foi no momento da internação e a coleta de urina de 24 horas foi iniciada neste momento, portanto, a quantificação da P24h foi realizada pelo menos 24 horas depois.

Escolhemos as gestantes com diagnóstico de hipertensão arterial internadas para avaliação clínica e laboratorial, para excluir possíveis erros inerentes a coleta de proteinúria de 24h quando realizada de maneira ambulatorial. Bem como excluimos dessa análise, gestantes com nefropatia e diabéticas classe F.

Também excluimos as mulheres com gravidez gemelar, considerando que Osmundson et al. e Smith et al. (61,62) mostraram que durante a gravidez gemelar há maior excreção diária de proteína e é mais frequente a presença de PtU. Smith et al, ainda enfatiza que apesar da PtU em mulheres com gestação gemelar comparada com gestações únicas ter sido semelhante no primeiro trimestre de gravidez, ela foi significativamente maior no terceiro trimestre, principalmente entre 34 e 38 semanas (62).

Acurácia se refere a precisão em um teste de diagnóstico, quanto o teste identifica ou descarta corretamente uma doença ou condição específica. Esse processo de identificação ou descarte é imperfeito, pois resulta de uma probabilidade e não na certeza de estar correto. Parte dessa incerteza se deve a dificuldades na definição de anormalidade e doença. Por isso, é importante lembrar que devido à essa imperfeição, os testes de diagnóstico às vezes podem produzir resultados falsos, falsos positivos ou falsos negativos (63).

Algumas variáveis descritas na literatura são apresentadas como fatores que poderiam levar a discrepância entre os resultados da relação Pt/Cr e a P24h, como a variação de excreção de proteína (27), massa muscular (40), TFG (41), concentração de creatinina urinária (44) e etnicidade (46), comprometendo a acurácia da relação Pt/Cr

como teste diagnóstico de PE.

Não incluímos em nosso estudo a massa muscular da gestante e sua TFG como possíveis variáveis independentes. Vários métodos podem ser utilizados para avaliação de massa muscular na gestação, sendo os principais a medida de espessura de dobras cutâneas e a bioimpedância. Ambos possuem limitações como uma alta porcentagem da variabilidade na previsão de massa magra ou percentual de gordura corporal na gravidez, (64,65), enquanto outros estudos mostram correlações ruins (66–68) para a medida de espessura de dobras cutâneas. A utilização de bioimpedância demonstrou fornecer estimativas válidas de água corporal total em comparação com a diluição de deutério no início da gravidez (até 14 semanas), porém pode subestimar a água corporal total no a partir de 32 semanas (69).

Também não utilizamos a TFG porque as equações de sua estimativa, atualmente disponíveis, são baseadas em valores de creatinina sérica, não são medidas confiáveis da função renal real em pacientes com PE e se recomenda que não a utilize nesta situação, portanto, seu uso deve ser evitado nessa circunstância clínica (70,71). Há uma equação específica para estimativa da TFG para paciente com PE (70,71), porém teríamos que utilizar diferentes fórmulas na mesma população, pois 16% das gestantes incluídas no estudo não apresentavam PE.

Incluímos no modelo de regressão logística a concentração urinária de creatinina, etnicidade e outras variáveis que poderiam estar associadas à discordância entre Pt/Cr e P24h, entre elas as maternas (etnia, sobrepeso/obesidade, diabetes, bacteriúria assintomática e creatinina sérica elevada), volume urinário na P24h e relacionadas ao exame de urina tipo I.

Identificamos somente a concentração urinária de creatinina ( $\geq 62$  mg/dL) como uma variável independente com capacidade de prever a discordância entre a relação Pt/Cr e PtU24h. Valores elevados da concentração urinária de creatinina podem estimar uma relação Pt/Cr muito baixa, não identificando a PtU realmente existente e possivelmente seria identificada na PtU24h.

Entre as gestantes que tiveram discordância, 68,3% tiveram concentração urinária de creatinina elevada e 48,3% entre as que não apresentaram discordância. A proporção

elevada dessa alteração em ambos os grupos pode ser explicada pelo aumento da taxa de filtração glomerular na gestação, aumentando sua excreção, e manutenção da taxa de reabsorção de creatinina, aumentando assim a excreção creatinina na urina (72,73).

Entendemos que há limitações em nosso estudo e podemos citar a não utilização do clearance de creatinina como uma medida substituta da TFG, que é comumente utilizada e padrão de exame de avaliação da função renal na gestação, e não realizamos a avaliação de massa magra da gestante. Além disso, utilizamos um ponto de corte da concentração de creatinina urinária que foi determinada em não gestantes (44).

A relação Pt/Cr pode diagnosticar PtU significativa quando o resultado for  $\geq 30$  mg/mmol (ou  $\geq 0,3$  mg/mg) com alta acurácia em comparação com a coleta de urina de 24 horas padrão-ouro, com sensibilidade de 91% e especificidade de 89%, com sensibilidade e especificidade aumentando ainda mais para 93% para ambas as medidas ao excluir a primeira micção matinal na amostra aleatória de urina (74).

Com nosso estudo, sugerimos que as gestantes com gestação única e acima de 20 semanas sejam submetidas ao exame de relação de Pt/Cr no atendimento de urgência obstétrica, para avaliação de síndromes hipertensivas gestacionais. Para os exames com resultados negativo, devemos observar o valor da creatinina urinária. Se esta for considerada aumentada ( $\geq 62$  mg/dL), devemos avaliar o exame de proteinúria de 24h, considerando a possibilidade de um falso negativo.

Os resultados positivos da relação Pt/Cr acreditamos que podemos considerá-lo confiável para a identificação da PtU e, conseqüentemente, para diagnóstico de pré-eclâmpsia. Com isso, diminuiremos os custos, as internações e agilizaremos a tomada de decisões em relação ao diagnóstico de pacientes com pré-eclâmpsia.

Novos estudos são necessários para avaliação do limite da relação Pt/Cr na população brasileira e dos níveis de concentração de creatinina urinária, especificamente para gestantes, para que a concentração de proteína pela relação Pt/Cr não seja superestimada ou subestimada na avaliação de gestantes com síndromes hipertensivas na gestação.

## CONCLUSÃO

## 7. CONCLUSÃO

Podemos concluir que mesmo tendo a possibilidade de interferência de muitos fatores clínicos ou laboratoriais, nosso estudo identificou que apenas a concentração urinária de creatinina elevada está associada a discrepância entre os resultados da relação Pt/Cr e a P24h, na avaliação de gestantes com síndromes hipertensivas.

Para os exames com resultados negativo, devemos observar o valor da creatinina urinária. Se esta for considerada aumentada ( $\geq 62$  mg/dL), devemos avaliar o exame de proteinúria de 24h, considerando a possibilidade de um falso negativo.

## REFERÊNCIAS

## 8. REFERÊNCIAS

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Jun;2(6):e323-33.
2. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Jul;13:291–310.
3. Peraçoli JC, Costa ML, Cavalli RC, de Oliveira LG, Korkes HA, Ramos JGL, Martins-Costa SH, de Sousa FLP, Cunha Filho EV, Mesquita MRS, Corrêa Jr MD, Araujo ACPF, Zaconeta AM, Freire CHE, Poli-de-Figueiredo CE, Rocha Filho EAP SN. Pré-eclampsia – Protocolo 2023. Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez - (RBEHG). Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez - (RBEHG); 2023.
4. Zanette E, Parpinelli MA, Surita FG, Costa ML, Haddad SM, Sousa MH, et al. Maternal near miss and death among women with severe hypertensive disorders: a Brazilian multicenter surveillance study. *Reprod Health*. 2014 Dec 16;11(1):4.
5. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L. A classificação, diagnóstico e tratamento dos distúrbios hipertensivos da gravidez: uma declaração revisada do ISSHP. *Hipertensos na Gravidez* . 2014;4:97–104.
6. Guida JP, Parpinelli MA, Surita FG. O impacto da proteinúria nos resultados maternos e perinatais entre mulheres com PE. *Int J Gynaecol Obstet* . 2018;101–7.
7. Newman MG, Robichaux AG, Stedman CM, Jaekle RK, Fontenot MT, Dotson T, et al. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jan;188(1):264–8.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists and Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* . 2013;122:1122–31.
9. Oliveira LG de, Karumanchi A, Sass N. PE: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2010 Dec;32(12):609–16.

10. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Journal of Clinical Investigation*. 2003 Mar 1;111(5):649–58.
11. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J ichi, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. 2006 Jun 1;12(6):642–9.
12. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: An endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Nov;161(5):1200–4.
13. Spargo BH, Lichtig C, Luger AM, Katz AI, Lindheimer MD. The renal lesion in preeclampsia. *Perspect Nephrol Hypertens*. 1976;5:129–37.
14. Craici IM, Wagner SJ, Bailey KR, Fitz-Gibbon PD, Wood-Wentz CM, Turner ST, et al. Podocyturia Predates Proteinuria and Clinical Features of Preeclampsia. *Hypertension*. 2013 Jun;61(6):1289–96.
15. Chen G, Zhang L, Jin X, Zhou Y, Niu J, Chen J, et al. Effects of Angiogenic Factors, Antagonists, and Podocyte Injury on Development of Proteinuria in Preeclampsia. *Reproductive Sciences*. 2013 May 30;20(5):579–88.
16. Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *Journal of Clinical Investigation*. 2003 Mar 1;111(5):707–16.
17. Henao DE, Mathieson PW, Saleem MA, Bueno JC, Cadavid A. A novel renal perspective of preeclampsia: a look from the podocyte. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007 Mar 8;22(5):1477–1477.
18. Henao DE, Saleem MA, Cadavid AP. Glomerular Disturbances in Preeclampsia: Disruption Between Glomerular Endothelium and Podocyte Symbiosis. *Hypertens Pregnancy*. 2010 Feb 12;29(1):10–20.
19. Kwiatkowska E, Stefańska K, Zieliński M, Sakowska J, Jankowiak M, Trzonkowski P, et al. Podocytes—The Most Vulnerable Renal Cells in Preeclampsia. *Int J Mol Sci*.

2020 Jul 17;21(14):5051.

20. Quaggin SE, Kreidberg JA. Development of the renal glomerulus: good neighbors and good fences. *Development*. 2008 Feb;135(4):609–20.
21. Gartner LP. *Tratado de histologia*. 5th ed. GEN | Grupo Editorial Nacional S.A, editor. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda; 2022. 592 p.
22. Brenner BR. *The Kidney*. 4th ed. WB Saunders, editor. Vol. 1. Philadelphia: APUD; 1991.
23. Foster RR, Hole R, Anderson K, Satchell SC, Coward RJ, Mathieson PW, et al. Functional evidence that vascular endothelial growth factor may act as an autocrine factor on human podocytes. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2003 Jun 1;284(6):F1263–73.
24. Cornelis T, Odutayo A, Keunen J, Hladunewich M. The Kidney in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011 Jan;31(1):4–14.
25. Müller-Deile J, Schiffer M. Renal Involvement in Preeclampsia: Similarities to VEGF Ablation Therapy. *J Pregnancy*. 2011;2011:1–6.
26. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khodr T, Langer O. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Oct;171(4):984–9.
27. Patil P, Shah V, Shah B. Comparison of spot urine protein creatinine ratio with 24 hour urine protein for estimation of proteinuria. *J Assoc Physicians India*. 2014 May;62(5):406–10.
28. Ruggenenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *BMJ*. 1998 Feb 14;316(7130):504–9.
29. Côté AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Dec;199(6):625.e1-6.

30. Naresh CN, Hayen A, Craig JC, Chadban SJ. Day-to-Day Variability in Spot Urine Protein-Creatinine Ratio Measurements. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012 Oct;60(4):561–6.
31. Nipanal H V, Maurrya DK, Susmitha S, Ravindra PN. Analysis of Proteinuria Estimation Methods in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol India*. 2018 Dec;68(6):452–5.
32. Cade TJ, Gilbert SA, Polyakov A, Hotchin A. The accuracy of spot urinary protein-to-creatinine ratio in confirming proteinuria in pre-eclampsia. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012 Apr;52(2):179–82.
33. Shahbazian N, Hosseini-Asl F. A comparison of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hour urine protein excretion in women with preeclampsia. *Iran J Kidney Dis*. 2008 Jul;2(3):127–31.
34. Rathindranath R, Teesta B, Proloy M. Evaluation of Spot Urine Protein/Creatinine Ratio versus 24 Hour Urine Protein in Diagnosis of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) e-ISSN*. 2015;14(2):44–7.
35. Bhatti S, Cordina M, Penna L, Sherwood R, Dew T, Kametas NA. The effect of ethnicity on the performance of protein-creatinine ratio in the prediction of significant proteinuria in pregnancies at risk of or with established hypertension: an implementation audit and cost implications. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 May;97(5):598–607.
36. Gatner LP. *Tratado de Histologia*. 5th ed. Grupo Editorial Nacional S.A., editor. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda.; 2022. 592 p.
37. Jan S, Javaid C, Firdous N. Diagnostic accuracy of spot urinary protein/creatinine ratio for proteinurea in pregnancy induced hypertension. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017 Apr 27;6(5):2083.
38. Kucukgoz Gulec U, Sucu M, Ozgunen FT, Buyukkurt S, Guzel AB, Paydas S. Spot Urine Protein-to-Creatinine Ratio to Predict the Magnitude of 24-Hour Total Proteinuria in Preeclampsia of Varying Severity. *Journal of Obstetrics and*

Gynaecology Canada. 2017 Oct;39(10):854–60.

39. Valdés E, Sepúlveda-Martínez Á, Tong A, Castro M, Castro D. Assessment of Protein:Creatinine Ratio versus 24-Hour Urine Protein in the Diagnosis of Preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2016;81(1):78–83.
40. Cade TJ, de Crespigny PC, Nguyen T, Cade JR, Umstad MP. Should the spot albumin-to-creatinine ratio replace the spot protein-to-creatinine ratio as the primary screening tool for proteinuria in pregnancy? *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2015 Oct;5(4):298–302.
41. Ahmed PI, Islam MN, Alam MB, Bhuiya FK, Noman MU, Chowdhury MN. Comparison of 24 Hour Urinary Protein and Spot Urinary Protein- Creatinine Ratio in the Assessment of Proteinuria in Patients with Glomerulonephritis. *Journal of Dhaka Medical College.* 2015 Oct 23;23(2):194–202.
42. Ali A, Asif N, Yaqub S, Kashif W, Merchant D, Yazdant I. Spot urine protein: creatinine ratio versus 24 hour urine protein at various levels of GFR patients referred to a tertiary care hospital of Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2008 Sep;58(9):476–9.
43. Xin G, Wang M, Jiao L li, Xu G bin, Wang H yan. Protein-to-creatinine ratio in spot urine samples as a predictor of quantitation of proteinuria. *Clinica Chimica Acta.* 2004 Dec;350(1–2):35–9.
44. Yang CY, Chen FA, Chen CF, Liu WS, Shih CJ, Ou SM, et al. Diagnostic Accuracy of Urine Protein/Creatinine Ratio Is Influenced by Urine Concentration. *PLoS One.* 2015 Sep 9;10(9):e0137460.
45. Diao JA, Wu GJ, Taylor HA, Tucker JK, Powe NR, Kohane IS, et al. Clinical Implications of Removing Race From Estimates of Kidney Function. *JAMA.* 2020 Dec 2;
46. Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary Creatinine Concentrations in the U.S. Population: Implications for Urinary Biologic Monitoring Measurements. *Environ Health Perspect.* 2005 Feb;113(2):192–200.
47. Boeniger MF, Lowry LK, Rosenberg J. Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments: a review. *Am Ind Hyg*

- Assoc J. 1993 Oct 4;54(10):615–27.
48. Myers GL. Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement: A Report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem.* 2006 Jan 1;52(1):5–18.
  49. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron.* 2017;136(4):302–8.
  50. Marshall T, Williams KM. Total protein determination in urine: elimination of a differential response between the coomassie blue and pyrogallol red protein dye-binding assays. *Clin Chem.* 2000 Mar;46(3):392–8.
  51. De Silva DA, Halstead AC, Côté AM, Sabr Y, von Dadelszen P, Magee LA. Unexpected random urinary protein:creatinine ratio results—limitations of the pyrocatechol violet-dye method. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013 Dec 17;13(1):152.
  52. Ortho-Clinical Diagnostics. Instructions for use VITROS XT Chemistry Products UREA - CREA 2018. [https://manuals.plus/m/8f2c07c1e573f7bea589e7999dfe74f04ac1663a83919783ddb1961d3a7390c0\\_pdf](https://manuals.plus/m/8f2c07c1e573f7bea589e7999dfe74f04ac1663a83919783ddb1961d3a7390c0_pdf). Accessed on May 15<sup>th</sup>, 2023.
  53. IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Características Étnico-Raciais Da População: Classificações e Identidades. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE;2013. <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv63405.pdf>. Acessado em 15 de maio de 2023.
  54. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva, Switzerland. WHO, 2011. 38p. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548335>. Accessed on May 15<sup>th</sup>, 2023.
  55. Atalah ES, Castillo CL, Castro RS, Aldea AP. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional em embarazadas. *Rev Med Chil.* 1997;125(12):1429–36.
  56. Brasil. Ministério da Saúde. Normas e Manuais Técnicos. In: Cadernos de Atenção Básica. 1st ed. Brasilia (DF): Editora do Ministério da Saúde - Brasil; 2012.

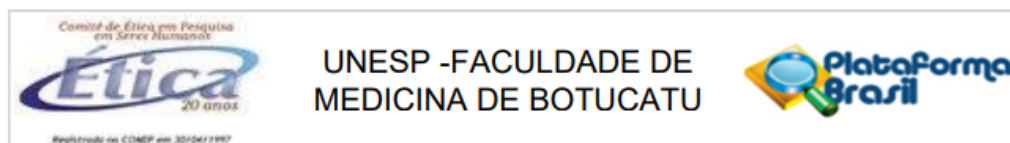
57. Soper D. A-priori Sample Size Calculator for Multiple Regression. 2021.
58. Chow SC, Jones Senior Director B, Liu Professor J pei. Editor-in-Chief Biostatistics Series Series Editors. 2008.
59. Hsieh FY, Bloch DA, Larsen MD. A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression. *Stat Med*. 1998 Jul 30;17(14):1623–34.
60. Thadhani RI, Maynard SE. Proteinuria in pregnancy: Evaluation and management.
61. Osmundson SS, Lafayette RA, Bowen RA et al. Maternal proteinuria in twin compared with singleton pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2):332–337.
62. Smith NA, Lyons JG MT. Protein:creatinine ratio in uncomplicated twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(4):381.e1–4.
63. Fletcher GS. *Epidemiologia clínica : elementos essenciais* . 6th ed. Grant S. Fletcher, tradução: André Garcia Islabão, revisão técnica: Airton Tetelbom Stein, editors. Porto Alegre; 2021. 53–77 p.
64. Huston Presley L, Wong WW, Roman NM, Amini SB, Catalano PM. Anthropometric estimation of maternal body composition in late gestation. *Obstetrics and gynecology*. 2000 Jul;96(1):33–7.
65. Paxton A, Lederman S, Heymsfield S, Wang J, Thornton J, Pierson R. Anthropometric equations for studying body fat in pregnant women. *Am J Clin Nutr*. 1998 Jan;67(1):104–10.
66. Forsum E, Sadurskis A, Wager J. Estimation of body fat in healthy Swedish women during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*. 1989 Sep;50(3):465–73.
67. Butte NF, Wills C, Smith EO, Garza C. Prediction of body density from skinfold measurements in lactating women. *Br J Nutr*. 1985 May;53(3):485–9.
68. Durnin J V, McKillop FM, Grant S, Fitzgerald G. Energy requirements of pregnancy in Scotland. *Lancet*. 1987 Oct 17;2(8564):897–900.
69. Lof M, Forsum E. Evaluation of bioimpedance spectroscopy for measurements of body water distribution in healthy women before, during, and after pregnancy. *J Appl Physiol (1985)*. 2004 Mar;96(3):967–73.

70. Alper A, Yi Y, Rahman M, Webber L, Magee L, von Dadelszen P, et al. Performance of Estimated Glomerular Filtration Rate Prediction Equations in Preeclamptic Patients. *Am J Perinatol*. 2011 Jun 18;28(06):425–30.
71. Alper A, Yi Y, Webber L, Pridjian G, Mumuney A, Saade G, et al. Estimation of Glomerular Filtration Rate in Preeclamptic Patients. *Am J Perinatol*. 2007 Oct;24(10):569–74.
72. Beers K, Patel N. Kidney Physiology in Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020 Nov;27(6):449–54.
73. Cheung KL, Lafayette RA. Renal Physiology of Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013 May;20(3):209–14.
74. Geneen LJ, Webster KE, Reeves T, Eadon H, Maresh M, Fishburn S, et al. Protein-creatinine ratio and albumin-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria in pregnant women with hypertension: Systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Pregnancy Hypertens*. 2021 Aug;25:196–203.



## ANEXOS

## 9. ANEXO I – Aprovação do projeto de Pesquisa pelo CEP



Continuação do Parecer: 4.675.668

Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada_Proteinuria.pdf	04/01/2021 15:35:32	Joelcio Francisco Abbade	Aceito
----------------	--------------------------------------	------------------------	-----------------------------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BOTUCATU, 28 de Abril de 2021

---

**Assinado por:**  
**SILVANA ANDREA MOLINA LIMA**  
(Coordenador(a))