

Índice proteinúria/creatininúria em gestantes com hipertensão arterial

José Geraldo L. Ramos¹, Elvino G. Barros¹, Sérgio Martins-Costa¹

OBJETIVO: Estabelecer o nível da relação proteína/creatinina urinária com melhor predição para o diagnóstico de proteinúria significativa em gestantes com hipertensão arterial sistêmica.

MATERIAIS E MÉTODOS: Uma revisão de literatura, que compara coeficientes de correlação entre a proteinúria de 24 horas e o índice proteína/creatinina urinária, busca cumprir o objetivo do presente trabalho.

RESULTADOS: O coeficiente de correlação entre a proteinúria de 24 horas e o índice proteína/creatinina urinária encontrado foi de 0,94 (0,53-0,98). Não foi achada diferença significativa entre as medidas do índice pelos períodos variados do dia. É demonstrada uma curva ROC através da análise da sensibilidade e especificidade do índice para o diagnóstico de proteinúria significativa (> 300 mg/24 horas). A especificidade e o valor preditivo positivo foram de 100% para um índice > 0,8. Os melhores valores de sensibilidade (0,96), especificidade (0,96) e valores preditivos positivo (0,96) e negativo (0,96) para o diagnóstico de proteinúria > 300 mg/24 horas ocorreram quando o índice proteína/creatinina foi de 0,5 mg/mg.

CONCLUSÕES: O índice proteinúria/creatininúria, em amostra aleatória de urina de gestantes com hipertensão arterial, apresenta boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de proteinúria > 300 mg/24 horas e uma forte correlação com a proteinúria de 24 horas. Um índice de 0,5 mg/mg apresenta uma predição de proteinúria significativa, podendo ser utilizado para o diagnóstico em gestantes com hipertensão arterial.

Unitermos: Proteinúria; creatininúria; gestantes; hipertensão.

The protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women

OBJECTIVE: To determine optimal protein/creatinine ratio for positive predictive value of significant proteinuria in pregnant women with systemic arterial hypertension.

PATIENTS AND METHODS: We carried out a review of the literature with the objective of obtaining correlation coefficients of protein/creatinine ratio and 24-hour proteinuria.

RESULTS: The correlation coefficient for protein/creatinine ratio and 24-hour proteinuria was 0.94 (0.53-0.98). There was no significant difference between the results obtained at different times of the day. We present an ROC curve of the analysis of sensitivity and specificity of the ratio for the diagnosis of significant proteinuria (> 300 mg in 24 hours). Specificity and positive predictive values were of 100 % for a ratio of > 0.8. The optimum values of sensitivity (0.96), specificity (0.96), positive predictive value (0.96), and negative predictive value (0.96) for the diagnosis of proteinuria > 300 mg in 24 hours occurred when the protein/creatinine ratio was 0.5 mg/mg.

¹ Serviço de Ginecologia e Obstetrícia e de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

CONCLUSIONS: *The protein/creatinine ratio of random urine samples from hypertensive pregnant women presented good sensitivity and specificity for the diagnosis of proteinuria > 300 mg in 24 hours and strong correlation with 24-hour proteinuria. A ratio of 0.5 mg/mg presented a significant positive predictive value for proteinuria and can be used in the diagnosis of hypertensive pregnant women.*

Key-words: *Proteinuria; creatininuria; pregnant women; hypertension.*

Revista HCPA 2000;20(2):124-37

Introdução

A filtração glomerular normal produz aproximadamente 180 litros de ultrafiltrado diariamente, essencialmente livres de proteínas. Mesmo que grandes quantidades de proteínas de alto peso molecular circulem pelos vasos capilares glomerulares, elas não entram no espaço urinário. Desta maneira, é possível a conservação de proteínas no organismo, processo de fundamental importância para a regulação da pressão oncótica, proteção imunológica, coagulação sanguínea normal e uma série de outros processos vitais para o indivíduo. Mesmo assim, uma pequena quantidade de proteínas é encontrada na urina das pessoas saudáveis. Essas proteínas urinárias podem se originar, basicamente, de três locais distintos. Em primeiro lugar, aquelas provenientes do plasma que conseguem ultrapassar a barreira de filtração glomerular; em segundo lugar, os próprios túbulos renais são fonte de proteínas na urina através da secreção tubular – o melhor exemplo desta situação é a proteína de Tamm-Horsfall, uma glicoproteína não encontrada no plasma, de origem tubular, presente na urina de pessoas saudáveis; em terceiro lugar, temos proteínas, em pequena quantidade, originadas do trato urinário inferior por produção de muco ou descamação de células do revestimento do trato urinário.

Aproximadamente 30 a 40% da proteinúria total é constituída de albumina, 15 a 20% de globulinas como IgG, IgA e proteínas de cadeias leves, sendo o restante constituído por proteína de Tamm-Horsfall.

Manuseio renal de proteínas

O manuseio renal de proteínas é complexo e consiste, fundamentalmente, de três

componentes principais: permeabilidade da parede capilar glomerular às proteínas plasmáticas, do metabolismo tubular de proteínas filtradas e da produção e secreção de proteínas pelas células tubulares renais. Os principais fatores que limitam a filtração de proteínas plasmáticas são mecânicos e eletroquímicos, conforme pode ser visto na figura 1.

A parede capilar glomerular apresenta três componentes: a célula endotelial fenestrada, a membrana basal glomerular e os podócitos da célula epitelial. Os poros entre os podócitos são fechados por uma fina membrana, chamada de fenda diafragmática (figura 1). A parede do capilar glomerular apresenta uma propriedade de selecionar pelo tamanho e pela carga elétrica a passagem dessas proteínas. As células endoteliais apresentam uma rede de cargas negativas, devido a poliânions como os proteinoglicans. Cria-se assim uma barreira para ânions como a albumina. Em contraste, a IgG circulante é predominante catiônica ou neutra e sua filtração glomerular não é limitada pela carga elétrica (1).

Moléculas pequenas como a inulina, peso molecular de 5.200 daltons e raio molecular de 1,4 nm, atravessam livremente a barreira glomerular. Em seu trajeto, inicialmente, esta pequena molécula atravessa a barreira endotelial, uma camada de células fenestradas com diâmetro de abertura de seus poros de até 100 nm. A próxima barreira é constituída de três camadas. A lâmina rara interna, camada imediatamente adjacente ao endotélio, é constituída de fibrilas com laminina, heparan sulfato, entactina e outras proteínas estruturais. A camada seguinte é constituída de uma lâmina densa composta de várias proteínas, incluindo o colágeno IV. A terceira camada é a lâmina rara externa, com composição semelhante à camada

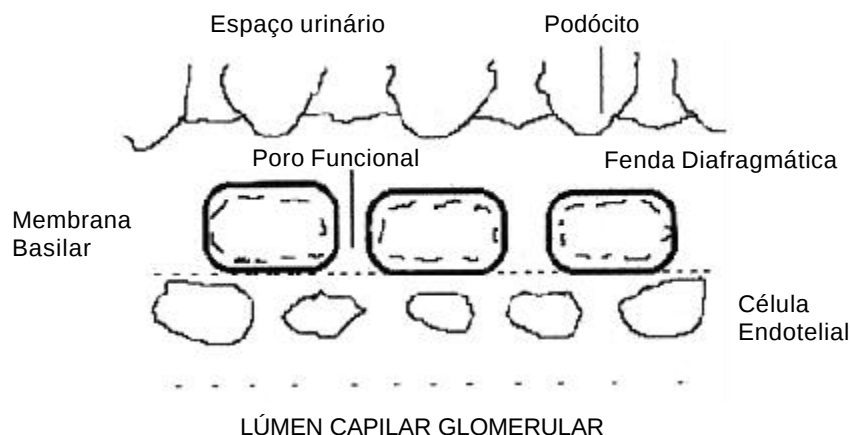


Figura 1. Parede Capilar Glomerular: Vista esquemática da parede capilar glomerular. As cargas negativas resultam da presença de poliânions que previnem a filtração da albumina. Os poros funcionais limitam a passagem de moléculas pelo seu tamanho.

interna. Esta camada está em íntimo contato com os podócitos, que apresentam, como já vimos anteriormente, uma fina membrana (o diafragma) com poros de aproximadamente 4 a 14 nm. Baseados apenas no tamanho molecular, poderíamos dizer que a membrana basal é uma barreira para a filtração de proteínas plasmáticas maiores do que 4 a 5 nm. Entretanto, o tamanho não é a única barreira às proteínas plasmáticas. Cargas elétricas na membrana basal também desempenham um importante papel de seletividade da filtração de proteínas. Por exemplo, a albumina, com um raio molecular de 3,6 nm e peso molecular de 69 mil daltons, deveria, facilmente, transpor a barreira capilar glomerular se o tamanho fosse a única questão a ser considerada. Isto não ocorre pelo fato desta molécula ser carregada eletricamente com cargas negativas. Uma vez que a barreira capilar glomerular também é constituída de cargas negativas em todas as camadas da membrana basal, isto impede a passagem da albumina. O endotélio fenestrado é coberto por ácido siálico e poliglicano heparan sulfato, substâncias fortemente carregadas com cargas negativas. Os pedicelos também são cobertos com sialoglicoproteínas contendo cargas negativas e, com isto, contribuindo com a integridade dos pedicelos e do diafragma entre eles. Portanto, as várias proteínas aniônicas nas três camadas da membrana basal contribuem de forma decisiva para a manutenção das proteínas plasmáticas na circulação sanguínea.

Este é o elemento mais importante para explicar a virtual ausência de albumina no espaço urinário. De fato, ela é repelida pelas cargas elétricas negativas encontradas nas várias camadas da membrana basal. Por outro lado, as proteínas de baixo peso molecular, abaixo de 25 mil daltons, ou com raio molecular menor do que 2,3 nm, são pequenas o suficiente para atravessar a barreira do capilar glomerular. Nestes casos, a carga elétrica tem um papel secundário no processo de filtração glomerular. Elas são extensivamente filtradas e, após, reabsorvidas pelos túbulos proximais. Alguns autores têm demonstrado que, apesar de toda barreira do capilar glomerular, uma pequena porção de albumina, globulina e outras proteínas plasmáticas conseguem passar pela membrana capilar, sendo reabsorvidas nas células do túbulo proximal após a sua filtração glomerular. Outras pequenas proteínas, com peso molecular menor do que 20 mil daltons, conseguem passar mais facilmente por esta barreira, mas são normalmente reabsorvidas pelo túbulo proximal. Assim, proteínas pequenas, como a b2-microglobulina, apoproteínas, enzimas e hormônios peptídeos, podem ser normalmente encontradas em pequenas quantidades na urina (2).

Como já discutido anteriormente, a maior proteína encontrada na urina é a uromodulina - também chamada de proteína de Tamm-Horsfall. Esta é uma glicoproteína com peso molecular de 7 milhões de daltons, secretada e

excretada na urina, em quantidades que variam de 20 a 100 mg nas 24 horas. Ela é secretada principalmente pelas células do ramo ascendente da alça de Henle e também pela parte inicial do túbulo distal. A proteína de Tamm-Horsfal é o principal componente dos cilindros hialinos presentes na urina.

Mecanismos fisiopatológicos da proteinúria

Aparentemente, a proteína pode aparecer de forma anormal na urina por três mecanismos principais. No primeiro, devido a uma alteração na barreira da membrana capilar, que permite a passagem de proteínas de alto peso molecular, normalmente retidas. Como não há capacidade de reabsorção destas proteínas pelos túbulos, a proteína aparece na urina. No segundo, uma insuficiência ou dano tubular leva à inibição na capacidade absorviva do túbulo proximal, facilitando o aparecimento de proteínas de baixo peso molecular na urina. No terceiro, uma produção aumentada de proteínas no plasma faz com que a quantidade filtrada de proteínas ultrapasse a capacidade de reabsorção do túbulo proximal. Desta maneira, a proteinúria pode ser didaticamente classificada em glomerular, tubular ou por aumento de produção de proteínas séricas.

A proteinúria glomerular é secundária à lesão do glomérulo com alteração de permeabilidade da barreira de filtração glomerular. Isto ocorre em várias glomerulopatias primárias ou secundárias, como no diabetes e nas pacientes com pré-eclampsia. O aspecto mais importante desta proteinúria é a presença de albuminúria.

Um padrão de predominância na excreção de proteínas urinárias, de baixo peso molecular, constitui achado comum em pacientes com várias patologias renais que afetam as células tubulares, especialmente as células dos túbulos proximais. Isto ocorre em doenças tubulares hereditárias, como na síndrome de Fanconi, na doença de Wilson, e nas doenças túbulo-intersticiais, com lesão predominante de células tubulares proximais. Portanto, pacientes com lesão tubular renal, especialmente de túbulos proximais, terão uma menor reabsorção tubular de pequenas proteínas normalmente filtradas

para o espaço urinário.

Os pacientes portadores das gamopatias, como o mieloma múltiplo e macroglobulinemia, apresentam um aumento na excreção de proteínas de cadeia leves, pesadas e outros fragmentos de imunoglobulinas. Desta forma, podemos observar um excesso exagerado na produção e concentração de proteína filtrável.

Medida da proteinúria

Uma das maneiras mais simples e rápida de realizar o diagnóstico de proteinúria é através dos testes com fitas reagentes de imersão (*dipstick*). Este teste semiquantitativo é feito em amostra isolada de urina. Detecta uma concentração total de proteína na urina e não necessariamente uma excreção aumentada. Portanto, estas fitas podem ser positivas em pacientes com baixo volume urinário, mesmo com uma excreção normal de proteína, não ocorrendo em pacientes com alto volume urinário, ainda que a excreção de proteínas esteja aumentada. Na verdade, o teste utiliza uma fita reagente com corante indicador de pH, azul de tetrabromofenol, para detectar a proteína. O teste é baseado na capacidade da proteína mudar a cor do tetrabromofenol. O grau de mudança da cor é grosseiramente proporcional à quantidade de proteína presente, com a cor variando de amarelo a azul. A fita detecta concentração de proteína de 30 mg/dl ou mais; mas, abaixo deste valor, ela pode ser negativa ou somente levemente positiva. Um paciente, excretando 300 mg/24 horas de proteinúria em um total de 1500 ml de urina, apresentará uma concentração protéica de 20 mg/dl, que poderá não ser detectada com a fita reagente. O teste também é insensível a proteínas de cadeias leves.

Estas fitas são bastante populares também para a medida de várias outras substâncias na urina. Ainda em relação à proteinúria, o resultado pode ser dado em cruzes: 1+ corresponde a 30 mg/dl; 2+, a 100 mg/dl; 3+, a 500 mg/dl e 4+, a mais de 500mg (3). Para avaliação mais adequada da proteinúria, pode-se usar a medida de urina de 24 horas ou a relação proteinúria/creatininúria.

A medida da proteinúria de 24 horas utiliza o ácido tricloacético ou o ácido sulfossalicílico.

A adição do ácido sulfossalicílico deixa a amostra de urina turva; a turbidez é medida em um fotômetro (4). A maioria dos indivíduos saudáveis apresentará uma excreção de 30 a 130 mg/dl durante 24 horas. Aceita-se como uma excreção normal de proteínas totais o limite superior de 150 mg/dl em 24 horas.

Alternativamente, a medida de proteínas na urina de 24 horas pode ser estimada utilizando-se a razão proteína/creatinina em uma amostra isolada de urina. O racional para utilizarmos esta relação é o fato da excreção de proteína e creatinina ser relativamente estável durante o dia com uma boa correlação com a proteinúria de 24 horas. A validade do método proteína/creatinina foi proposto no início da década de 1980 e tem sido demonstrado em vários trabalhos mais recentes.

Classificação da proteinúria

A proteinúria pode ser classificada em 3 grandes grupos: transitória ou intermitente, ortostática e persistente.

Proteinúria transitória é a mais comum, atingindo 4% dos homens e 7% das mulheres. Febre e exercícios são responsáveis pela maioria dos casos de proteinúria transitória, e geralmente apresentam resolução espontânea. Provavelmente esta alteração na permeabilidade capilar seja devido a modificações induzidas pela angiotensina II ou pela norepinefrina. A excreção de proteínas de alto e baixo peso molecular sugere haver tanto um aumento da filtração glomerular, quanto uma diminuição da reabsorção tubular (5).

A proteinúria ortostática ocorre principalmente em adolescentes e caracteriza-se por uma excreção aumentada de proteínas quando na posição ereta, mas normal na posição supina (< de 50 mg/8 horas). O mecanismo responsável parece ser um aumento da permeabilidade capilar devido ao aumento na angiotensina II e norepinefrina em indivíduos suscetíveis quando eretos. A excreção total de proteínas é geralmente menor do que 1 g/dia e o prognóstico é benigno, já que a função renal geralmente permanece normal (6).

A modificação da posição deitada lateral para supina durante o final da gestação causa

modificações fisiológicas importantes na função renal (o manejo renal de sódio, água e ácido úrico são alterados), que podem simular uma pré-eclampsia. O efeito da modificação postural na excreção de proteínas não foi observado em gestantes normais, não gestantes ou em gestantes com pré-eclampsia, tanto quantitativa quanto qualitativamente. Já a fração de albumina excretada foi aumentada quando da realização de exercícios em gestantes com pré-eclampsia, mas não na posição deitada (tanto supina quanto lateral). A postura deve sempre ser considerada na avaliação da função renal da proteína em gestantes (7).

A proteinúria persistente reflete doença sistêmica ou renal. Doenças sistêmicas que aumentam a permeabilidade capilar glomerular (como insuficiência cardíaca, infecções virais e febre) podem levar a perdas urinárias de proteínas. A doença renal pode ser primária (glomerulopatia membranosa ou glomeruloesclerose focal) ou secundária a alguma doença sistêmica com repercussão local (nefropatia diabética, nefropatia lúpica ou nefroesclerose devido à hipertensão arterial sistêmica - HAS). Pelo menos metade das crianças com proteinúria persistente apresenta glomeruloesclerose, seguida de nefropatia por IgA ou membranosa (8).

Aspectos gerais da creatininúria

O uso da depuração da creatinina é a melhor maneira para a realização da medida da função renal, principalmente quando comparada à creatinina sérica. Entretanto, a medida da creatinina urinária pode ser imprecisa em grande parte dos pacientes pela dificuldade da coleta adequada em períodos prolongados. A medida de 24 horas acaba não sendo fidedigna pelos constantes erros de coleta. Para nos certificarmos de que a coleta foi adequada por um período de 24 horas é necessário que haja um mínimo de excreção urinária da creatinina. Aceita-se como valores normais de creatinina urinária 15 a 20 mg/kg para as mulheres e 20 a 25 mg/kg para os homens. Em um indivíduo com função renal normal, admite-se como 800 mg o mínimo de excreção urinária de creatinina durante período de um dia (2).

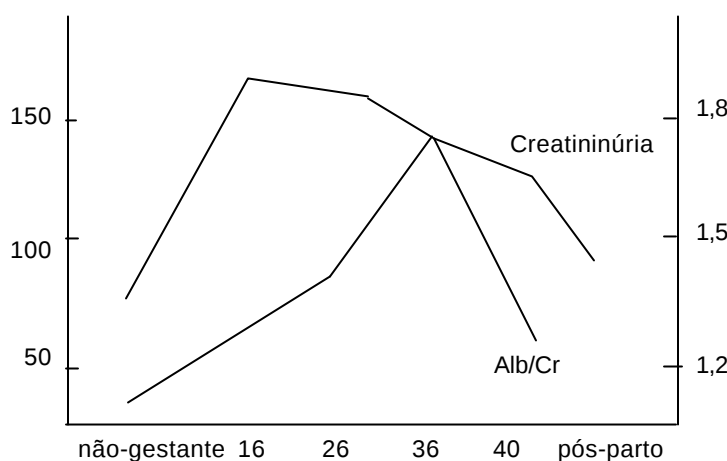


Figura 2. Efeito da gestação na taxa de filtração glomerular (Creatinina) e a taxa de excreção da razão albumina/creatinina (Alb/Cr).

Alterações da função renal na gestação

A gestação leva a alterações na função renal, especialmente nas pacientes que apresentam o quadro clínico de pré-eclampsia. A permeabilidade capilar glomerular aumenta ao longo da gravidez, acompanhando o incremento do fluxo plasmático renal que cresce com a evolução da gestação. O pico da permeabilidade glomerular ocorre em torno da 36ª semana de gestação, quando a depuração da albumina e a razão albumina/creatinina urinária encontram-se aumentadas (figura 2). Este efeito é transitório, voltando ao normal na sexta semana pós-parto (9).

A proteinúria da paciente com pré-eclampsia é não seletiva e persistente enquanto durar a gestação. Seu prognóstico é benigno, retornando à excreção normal de proteínas após o parto. A permeabilidade glomerular capilar aumentada, encontrada na pré-eclampsia, parece estar associada ao edema celular intracapilar glomerular encontrado patognomonicamente e definido como glomeruloendoteliose capilar (10).

Uma das tentativas de realizar o diagnóstico precoce, ou de prever o aparecimento da pré-eclampsia, foi feita através da medida da microalbuminúria. Infelizmente, a medida da microalbuminúria não mostrou diferença significativa para o diagnóstico precoce ou no valor preditivo positivo (VP+) para o diagnóstico de pré-eclampsia. A microalbuminúria não deve, pois, ser utilizada

como um método preditivo de pré-eclampsia (11).

A excreção da albumina pode apresentar características diversas entre gestantes sem ou com hipertensão. Em contraste com a hiperfiltração glomerular e com o aumento da excreção urinária de proteínas totais, Misiani et al. (12) verificaram que primigrávidas normais excretavam significativamente menos albumina do que no período pós-parto e não-gestacional. As primigrávidas normais, como um grupo, demonstraram um paralelo nas modificações da excreção da albumina urinária e na pressão arterial diastólica (PAD) por toda gestação e puerpério, sugerindo uma parcela importante dos fatores de regulação hemodinâmica na regulação da permeabilidade glomerular à albumina. Por outro lado, o aumento da excreção de albumina urinária precede o início da hipertensão arterial em gestantes primigestas que irão desenvolver pré-eclampsia. Outro fato importante é que a excreção de albumina urinária é alterada durante o dia em primigestas com pré-eclampsia. Enquanto a excreção urinária de albumina não altera durante todo o dia em primigestas normais, em primigestas que desenvolveram hipertensão induzida pela gestação (HIG) a excreção de albumina urinária foi significativamente maior no período diurno do que no noturno após a 28ª semana de gestação.

Hipertensão arterial na gestação

A HAS incide em cerca de 10% da

população de gestantes, sendo uma das principais causas de morbi-mortalidade materna e perinatal. No estado do Rio Grande do Sul, bem como em todo o Brasil, as síndromes hipertensivas são a causa mais freqüente de óbito materno (13).

A classificação mais utilizada e propagada das síndromes hipertensivas na gestação, em nosso meio, tem sido a do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas de 1972. Nesta classificação, os distúrbios hipertensivos são divididos em hipertensão crônica (de qualquer etiologia), pré-eclampsia/eclampsia, hipertensão crônica com pré-eclampsia superajuntada e hipertensão transitória (14).

Pré-eclampsia é a doença hipertensiva específica da gestação (DHEG). Ela normalmente surge após a 20ª semana de gestação (exceção quando na presença de mola hidatidiforme ou hidropsia fetal). A pré-eclampsia é constituída pelo aumento da pressão arterial acompanhada de proteinúria, edema, ou ambos. O critério para o diagnóstico de HAS é a medida de 140/90 mmHg ou mais.

Como pequenas variações da pressão arterial podem ter significado diagnóstico importante na gestação, faz-se necessário tomar cuidados que minimizem os erros de aferição. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) recomendam os seguintes cuidados para a correta mensuração da pressão arterial na gravidez:

- a) paciente sentada e em repouso por pelo menos 5 minutos antes da aferição;
- b) braço estendido na altura do coração (utilizar sempre o mesmo braço em medidas subsequentes);
- c) preferentemente esfigmomanômetro com coluna de mercúrio;
- d) manguito com largura padrão de 12 cm;
- e) medida da pressão diastólica quando ocorrer o desaparecimento do último som diastólico (fase V de Korotkoff). Em 15% das gestantes, o quinto som de Korotkoff está ausente (próximo de zero). Nestas, utiliza-se o quarto som (abafamento do som).

Freqüentemente, mulheres grávidas têm edema, em geral de membros inferiores mas também de distribuição generalizada, sem que isso tenha qualquer significado patológico. Por

outro lado, um edema generalizado (parede abdominal, face, região lombo-sacra, mãos) associado a um aumento de peso acima de 1000 g por semana, em gestante com hipertensão arterial, é fortemente sugestivo de DHEG.

O diagnóstico de pré-eclampsia deve ser presumido naquelas gestantes em que hipertensão arterial e proteinúria significativa surgirem após a 20ª semana de gestação (exceto na mola hidatidiforme quando a pré-eclampsia pode surgir antes da 20ª semana). Freqüentemente, hipertensão e proteinúria surgem acompanhados de edema patológico. Se o aumento da pressão arterial e a proteinúria ocorrerem após a 20ª semana em uma primigesta com história familiar (principalmente irmã ou mãe) de pré-eclampsia ou eclampsia, a probabilidade de acerto no diagnóstico de pré-eclampsia é maior do que 90% (15).

O ácido úrico sérico eleva-se precocemente na pré-eclampsia e tem correlação positiva com lesões de ateromatose do leito placentário e recém-nascidos de menor peso, grau de hemoconcentração e gravidade da glomeruloendoteliose. Cifras de uricemia acima de 4,5 mg/dl são anormais na gestação. A atividade diminuída da antitrombina-III (< 70%) correlaciona-se com a glomeruloendoteliose renal e sua medida pode ser de valia no diagnóstico diferencial com HAS crônica. Outra medida, que pode ser utilizada para o diagnóstico diferencial entre pré-eclampsia e HAS crônica, é a dosagem de calciúria urinária. Uma medida abaixo de 100 mg/24 horas é mais provável para o diagnóstico de pré-eclampsia (16).

Quando hipertensão e proteinúria surgem pela primeira vez em primigesta após a 20ª semana da gestação, o diagnóstico de pré-eclampsia é facilmente inferido. Do mesmo modo, gestantes que apresentam níveis pressóricos elevados antes da 20ª semana ou mesmo ainda antes do início da prenhez, devem ser diagnosticadas como portadoras de hipertensão arterial crônica. Por outro lado, o diagnóstico diferencial pode tornar-se difícil quando a gestante é vista pela primeira vez após a 20ª semana com hipertensão arterial e não sabe informar com precisão seus níveis pressóricos anteriores. Se a gestante não for

primigesta, conviver com o mesmo companheiro de sua primeira gestação e apresentar ácido úrico sérico menor do que 4,5 mg/dl, o diagnóstico de HAS crônica é mais provável, mesmo que proteinúria significativa esteja presente. Faz-se o diagnóstico de pré-eclampsia superajuntada à HAS crônica quando ocorrer piora dos níveis pressóricos, aumento da uricemia (> 6 mg/dl) e proteinúria significativa após a primeira metade da gestação, em grávidas previamente hipertensas.

Proteinúria na gravidez

A maioria dos indivíduos sadios apresentará uma excreção de 30 a 150 mg durante 24 horas. A maior parte desta proteinúria normal é relativa à albumina. Em gestantes, devido a um aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal efetivo, aceita-se como limite superior de excreção de proteínas a taxa de 300 mg/dl em 24 horas (17).

Proteinúria na gestação é definida como a excreção de 0,3 g ou mais em um período de 24 horas. Isto pode ser correlacionada com 30 mg/dl (1+ no exame qualitativo de urina) em mais de uma determinação de urina aleatória. Proteinúria geralmente é um sinal tardio da pré-eclampsia: embora inespecífica, seu surgimento praticamente confirma o diagnóstico de pré-eclampsia. O edema pode não estar presente na pré-eclampsia (14). Chesley (18) concluiu que o diagnóstico de pré-eclampsia é questionável na ausência de proteinúria.

Na pré-eclampsia/eclampsia, as modificações na permeabilidade capilar das células endoteliais fazem com que grandes quantidades de proteínas – que não podem ser reabsorvidas pelos túbulos proximais – sejam excretadas. A proteinúria na pré-eclampsia corresponde a proteínas de alto peso molecular, especialmente à albumina (19).

A proteinúria também faz parte dos critérios de gravidade da pré-eclampsia. Cunningham et al. (20) estabeleceram que a presença de 4 g na urina de 24 horas determina o diagnóstico de pré-eclampsia grave, aumentando a morbidade materna. A diferenciação de pré-eclampsia leve ou grave pode passar despercebida e necessita de parâmetros laboratoriais para o seu diagnóstico. A importância desta diferenciação reside na possibilidade de uma doença,

aparentemente inócua, tornar-se rapidamente grave sem sintomatologia.

Friedman & Neff (21), analisando 38 mil gestações, referem que a proteinúria, acompanhando pressão arterial diastólica de 95 mmHg ou mais, aumenta a taxa de mortalidade fetal.

Stettler & Cunningham (22), revendo 53 gestantes com proteinúria acima de 500 mg/dia, concluíram que proteinúria assintomática está associada a um número aumentado de consequências adversas na gestação e a um aumento na morbidade materna.

Combs et al. (23) concluíram que gestantes diabéticas com proteinúria de 24 horas de 190-499 mg/dia antes da 20ª semana apresentam risco aumentado de desenvolver pré-eclampsia posterior, provavelmente devido à presença de nefropatia diabética.

A combinação de proteinúria e hipertensão aumenta significativamente a morbidade e mortalidade perinatal, conforme estudo de Ferrazzani et al. (24).

Kahhale et al. (25), analisando 2.130 gestantes hipertensas com proteinúria, verificaram que a mortalidade perinatal aumentava em 7,6 vezes quando o nível de proteinúria alcançava o seu grau máximo. Este estudo concluiu que o aumento da proteinúria foi gradativamente maior com a prematuridade, o crescimento intra-uterino restrito, o índice de Apgar menor do que 7 no quinto minuto de vida e os níveis pressóricos.

A proteinúria está intimamente ligada à pré-eclampsia e a importância de sua medida está bem estabelecida. Proteinúria pode ser medida em amostras aleatórias, em amostras de tempo pré-determinado ou em coleta de 24 horas. A proteinúria na urina de 24 horas, embora mais fidedigna, pode apresentar erros significativos na coleta da urina, especialmente em pacientes ambulatoriais. Testes que consigam realizar o diagnóstico de proteinúria mais rapidamente e de forma simplificada têm sido procurados em várias especialidades (2).

Índice proteinúria/creatininúria

Vários testes têm procurado facilitar o diagnóstico de proteinúria significativa de maneira mais rápida e fidedigna. Um deles tem comparado a relação proteína/creatinina em

amostra isolada de urina aleatória, ou no início da manhã, com a proteinúria de 24 horas de pacientes ambulatoriais com doença renal. O índice proteína/creatinina (definido como [proteína em mg/l dividido pela creatinina mmol/l] vezes 10) abaixo de 125, em uma urina aleatória, exclui proteinúria patológica (ou definida como acima de 150 mg em 24 horas). Por outro lado, um índice maior do que 136 indica a presença de proteinúria significativa. O índice para uso randômico mostrou ser uma medida semiquantitativa útil da excreção protéica em 24 horas; contudo, o índice quando utilizado na urina do início da manhã foi menos fidedigno. Esses autores propõem o uso deste índice de proteína/creatinina como rastreamento de proteinúria (26).

Em um estudo com 46 pacientes não definidos quanto à doença renal básica, Ginsberg et al. (27) encontraram uma excelente correlação ($r = 0,97$) da razão proteína/creatinina em uma medida única de urina com a proteinúria de urina coletada durante 24 horas. A melhor correlação ocorreu quando as medidas eram coletadas na primeira urina da manhã e antes de dormir. Estes autores concluíram, então, que uma razão proteína/creatinina maior do que 3,5 (mg/mg) representara uma proteinúria nefrótica, e uma razão menor do que 0,2 ficara dentro dos limites de normalidade na presença de uma função renal estável.

Esse índice passa a ter maior importância em pacientes pediátricos, onde a coleta de urina, por longo tempo, torna-se praticamente inviável. Houser (28), a fim de determinar a acuracidade da proteinúria de 24 horas comparada com a medida da razão proteína/creatinina em crianças (idade de 5 a 17 anos), encontrou uma forte correlação entre as duas medidas ($r = 0,986$). O índice pode ser amplamente utilizado na prática pediátrica.

Abitbol et al. (29) examinaram 64 crianças com síndrome nefrótica ($> 1,0$ g/24 horas) e verificaram uma correlação forte entre a razão proteína/creatinina com a medida da proteinúria em 24 horas ($r = 0,97$). A sensibilidade (Se), a especificidade (Sp), os valores preditivos positivo (VP+) e negativo (VP-) da razão proteína/creatinina para o diagnóstico de proteinúria nefrótica ($> 1,0$ g/24 horas) foi de 90%, 84%, 85% e 97%, respectivamente. Estes

investigadores referem que a dificuldade na coleta de urina 24 horas em crianças é grande e sugerem a medida da razão proteína/creatinina como a mais indicada para crianças.

Nas doenças renais, esse índice foi analisado por Schwab et al. (30), que verificaram, em 101 pacientes com doença renal definida (glomerulonefrite, nefrite intersticial, hipertensão, nefropatia diabética, entre outras) uma forte correlação entre a razão proteína/creatinina em amostra isolada de urina com a quantificação em urina coletada por 24 horas ($r = 0,96$). A razão proteína/creatinina foi determinada como acurada, barata, conveniente e confiável para estimar a proteinúria total tanto de pacientes ambulatoriais ($r = 0,97$) como de pacientes imobilizados ($r = 0,95$).

Dados semelhantes foram encontrados por Lemann & Doumas (31), que evidenciaram forte correlação ($r = 0,97$) entre a razão proteína/creatinina urinária e a proteinúria de 24 horas em indivíduos adultos normais, em pacientes nefróticos e em pacientes transplantados renais. Como em indivíduos normais a proteína/creatinina urinária nunca excedeu 100 mg/g, esses autores propõem que uma razão < 100 mg/g, obtida na ausência de febre, exercício ou outra evidência de doença renal, seja considerada um critério de função renal normal. Em contrapartida, em pacientes nefróticos (excreção protéica urinária > 4000 mg/dia) a razão proteína/creatinina sempre excedeu a 2000 mg/g.

Índice proteinúria/creatininúria na gravidez

Na gravidez, Boler, Zbella e Gleicher (32) definiram que a razão proteína/creatinina de uma amostra simples de urina é um método de alta acuracidade para avaliar a função renal em gestantes normais ($r = 0,8526$), em gestantes com gestação gemelar ($r = 0,9557$) e em gestantes hipertensas ($r = 0,9628$), parecendo ser mais prático do que a medida da urina de 24 horas.

Jaschevatzky et al. (33) encontraram uma forte correlação entre a razão proteína/creatinina em amostras de urinas randomizadas de gestantes com pré-eclampsia ($r = 0,9278$). Baseados em suas observações, uma razão de proteína/creatinina abaixo de 200 mg/g excluía

proteinúria em gestantes saudáveis. Esses autores apresentam a razão proteína/creatinina como um método barato, simples e mais confiável do que a proteinúria de 24 horas.

Combs, Wheeler e Kitzmiller (34) estudaram 133 mulheres diabéticas das classes B até RF e ratificaram uma correlação entre a razão proteína/creatinina e a proteinúria de 24 horas ($r = 0,977$), não sendo afetada essa correlação pela gestação, trimestre ou pré-eclampsia. Entretanto, os valores preditivos apresentaram um erro médio de 19 a 27%. Devido ao grande erro no valor de predição da razão proteína/creatinina, estes autores concluíram que este método de estimar a excreção de proteínas tem valor limitado em gestantes com diabetes, possivelmente devido ao fato das amostras aleatórias apresentarem pouca Se e Sp para nefropatia diabética, ou para nefropatia incipiente.

Kruseman et al. (35) concluíram que a razão albumina/creatinina, medida na primeira urina da manhã, apresentou alta correlação com a excreção urinária noturna de albumina ($r = 0,95$) em pacientes diabéticos não gestantes. A Se, Sp, VP+ e VP- de uma razão albumina/creatinina $> 3,0$ em predizer uma microalbuminúria definida como > 20 mg/min foi de 94, 92, 92 e 94%, respectivamente.

Lindow & Davey (36), medindo a variabilidade da excreção urinária de proteínas em gestantes com proteinúria, verificaram que a razão proteína/creatinina na urina não obteve uma acuracidade adequada para predizer a medida da proteinúria de 24 horas ($r = 0,36-0,53$). Esse achado possivelmente foi devido ao fato de que o volume de urina excretado não foi adequadamente coletado. A variabilidade do volume urinário durante três períodos do dia chegou a 41%, enquanto que a variabilidade da excreção de proteínas atingiu 44%. A perda urinária de proteínas em gestantes hipertensas, durante o dia, não foi linear, por isso medidas isoladas podem evidenciar falsos resultados. Lindow & Davey (36), devido a essa intensa variabilidade, consideram que a coleta de 24 horas permanece como o padrão para a medida de proteinúria em gestantes com HAS.

Quadri et al. (37) avaliaram a correlação da razão proteína/creatinina com a proteinúria de 24 horas em gestantes com insuficiência

renal leve (creatinina $< 1,4$ mg/dl). A média da razão proteína/creatinina encontrada ($2,03 + 3,15$) correlacionou-se significativamente com a média de proteinúria medida em 24 horas ($2,25 + 4,21$ g; $r = 0,92$). Uma amostra aleatória de urina, com razão proteína/creatinina $< 0,3$, correlacionou-se com uma excreção de proteínas, em 24 horas, < 300 mg com uma Se de 90,1%, uma Sp de 86,1%, um VP+ de 88,1% e um VP- de 93,9%. A Se, Sp, VP+ e VP- de uma amostra aleatória de urina, com razão proteína/creatinina $> 3,0$ para corresponder a uma proteinúria de 24 horas $> 3,5$ g, foi de 100%, 94,2%, 72,7% e 100%, respectivamente.

Saudan et al. (38) encontraram que a razão de proteína : creatinina de 30 mg de proteína/mmol de creatinina foi discriminatória para o diagnóstico de proteinúria verdadeira (> 300 mg/dia). A correlação da razão proteína : creatinina com a proteinúria de 24 horas foi de 0,93.

Ramos et al. (39) definiram que o coeficiente de correlação do índice para uma proteinúria de 24 horas foi de 0,94 para gestantes com hipertensão arterial na gestação. O índice com melhor sensibilidade e especificidade encontrado na Curva ROC foi de 0,5 (gráfico 1). Um índice proteína/creatinina em urina aleatória acima de 0,5 praticamente diagnostica uma proteinúria maior do que 300 mg/24 horas (VP+ = 0,96).

A razão proteína/creatinina urinária foi estudada sob diversos aspectos. Existem evidências que seu uso é acurado em diversas situações clínicas como em indivíduos normais, pacientes com diabetes melito, com insuficiência renal, com síndrome nefrótica, com lupus eritematoso sistêmico, em crianças e também em gestantes.

Discussão

Em países em desenvolvimento, como o Brasil, a mortalidade materna continua apresentando taxas de 10 a 15 vezes maiores do que em países desenvolvidos. Constatam-se aqui taxas de 132 mortes por 100 mil nascimentos em hospitais para alto risco, como o Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A hipertensão arterial na gestação constitui, neste meio, a principal causa destas mortes,

correspondendo a um quarto dos casos (13).

A constatação dos casos mais graves de doença hipertensiva na gestação constitui, por uso, uma das maneiras de tentar interromper quadros tempestivos desta doença. O principal parâmetro para o diagnóstico desta situação tem sido a procura de proteinúria significativa que, quando associada à hipertensão arterial, forma o quadro clínico de pré-eclampsia. O critério diagnóstico mais aceito em todo mundo é a medida da proteinúria em coleta de urina de 24 horas. Para o obstetra, que muitas vezes necessita de um diagnóstico rápido, a espera do término da coleta de urina em 24 horas pode não ser possível, pois a gravidade do quadro clínico exige providências imediatas. Outra dificuldade é verificada no emprego da técnica de coleta que, muitas vezes, é inadequado: muitas pacientes desprezam parte da urina ou não realizam um adequado repouso durante a coleta. A dificuldade das pacientes em realizar coleta de urina confiável faz com que haja, muitas vezes, um excesso na internação de gestantes com hipertensão arterial (13).

A busca de um método eficiente, mais rápido e facilmente exequível não é exclusivo da obstetrícia. Várias especialidades têm procurado uma metodologia mais simples para a estimativa de proteinúria de 24 horas. O rápido diagnóstico de proteinúria através das fitas de imersão (*dipstick*) é bastante usado para várias medidas de substâncias na urina. Em relação a proteinúria, 1+ corresponde a 30 mg/dl, 2+, a 100 mg/dl e 3+, a 500 mg/dl. Kuo et al. (40) tentaram correlacionar esse método simples com a medida da proteinúria de 24 horas em gestantes normais e hipertensas. Estes autores não conseguiram, porém, assegurar o método da fita de imersão como confiável, tanto para detectar como para excluir uma proteinúria significativa em mulheres gestantes. A concentração de proteínas era subestimada em 20% das amostras com 500 mg/dl. A taxa de falso negativo com 1+ aproximou-se de 40%.

Com o propósito de comparar o valor da fita de imersão com a excreção urinária de 24 horas, Meyer et al. (3) compararam estes dois métodos de medida da proteinúria em 300 gestantes com hipertensão arterial. Os valores > 1+ obtiveram um VP+ de 92% para prever

uma proteinúria > 300 mg/24 horas. Em contraste, uma medida negativa na fita de imersão apresentou um VP- de 34% para descartar proteinúria significativa. Mais ainda, valores de 3+ e 4+ apresentaram um baixo VP+ (36%) para diagnosticar pré-eclampsia grave, sendo sugerido por estes autores que a medida pela fita de imersão não deve ser considerada em gestantes hipertensas.

A tentativa de prever a pré-eclampsia através de um teste laboratorial tem sido perseguida por vários pesquisadores e através de várias técnicas. Infelizmente, porém, os resultados continuam inadequados. Nakamura et al. (41) tentaram prever a ocorrência de hipertensão induzida pela gestação subsequente através da medida da razão albumina/creatinina na 20ª semana de gestação. Uma razão albumina/creatinina (mg/g) de 16 ou mais foi considerada como o melhor resultado positivo representativo para o diagnóstico preditivo de HIG (VP+ = 43% e VP- = 94%).

Com o objetivo de verificar a potencialidade de rastreamento para a HIG, Baker & Hackett (42) realizaram um estudo observacional em 500 gestantes nulíparas normotensas da medida da razão albumina/creatinina e da razão cálcio/creatinina urinárias (Ca/Cr) na 19ª semana de gestação. Tanto a medida de Alb/Cr como da Ca/Cr urinárias não demonstraram diferenças significativas em pacientes que posteriormente desenvolveram HIG comparadas àquelas que permaneceram normotensas. Esse estudo ratifica a inexistência de um marcador laboratorial confiável para o rastreamento de HIG.

O índice ou razão proteína/creatinina urinária tem apresentado estudos adequados para o diagnóstico de proteinúria em várias situações clínicas. A correlação entre a medida da proteinúria de 24 horas e o índice tem sido bastante alta (0,95 a 0,98) em várias doenças clínicas, especialmente entre os nefróticos (27,30). Este índice torna-se, ainda, preferencial sedutor em situações clínicas onde a dificuldade de coleta da urina é mais problemática, como no caso da clínica pediátrica (29).

A medida do índice proteína/creatinina apresentou correlações fortes com a

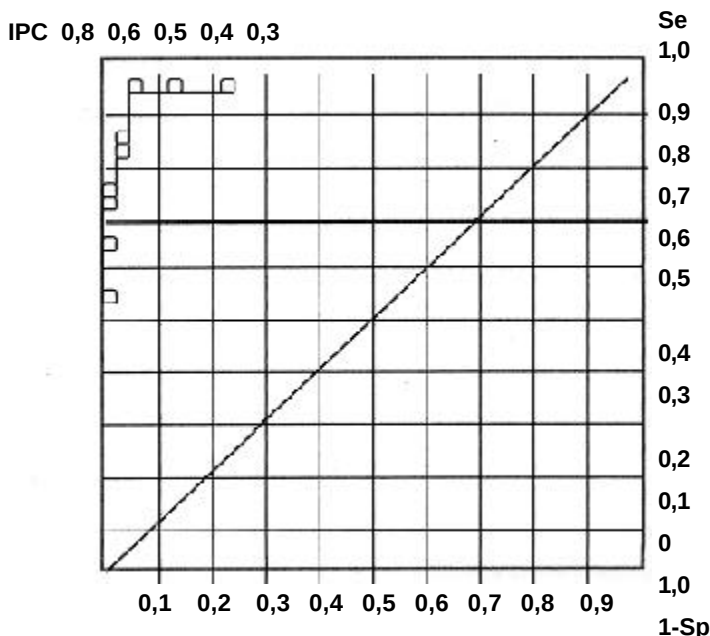


Gráfico 1. Curva Operadora Receptora do índice proteinúria/creatininúria (ROC CURVE).

proteinúria de 24 horas em pacientes com insuficiência renal ($r = 0,97$), em crianças ($r = 0,986$), em transplantados ($r = 0,96$), em nefróticos ($r = 0,97$), em mulheres diabéticas ($r = 0,977$), podendo tanto ser utilizado como método de rastreamento como de diagnóstico nestas situações (27-29,31,34).

Quando estudado o índice em gestantes hipertensas, o índice de correlação entre a razão proteína/creatinina e a proteinúria de 24 horas apresentou dados conflitantes. Jaschevatzky et al. (33), Quadri et al. (37) e Saudan et al. (38) apresentaram correlações fortes ($r = 0,9278$, $0,92$ e $0,93$, respectivamente), enquanto o estudo de Lindow & Davey (36) apresentou uma correlação média ($r = 0,53$). Entretanto, quando a creatininúria estava acima de 800 mg em 24 horas (o que representa uma coleta de urina mais adequada), é achada uma correlação forte ($r = 0,94$). Parece que o índice proteína/creatinina apresenta até um resultado mais fidedigno do que a própria proteinúria de 24 horas quando controlada a coleta pela creatininúria, pois apresenta uma menor chance de erro de coleta. Pode-se até discutir se o padrão-ouro para a dosagem de proteínas urinárias não deveria ser o índice, e não uma coleta de 24 horas. Conclui-se que para o diagnóstico de proteinúria deve sempre haver informação da dosagem de creatinina urinária, principalmente quando a coleta for feita em urina de 24 horas.

Embora uma correlação totalmente linear não tenha sido encontrada na totalidade das pacientes (mesmo considerando a creatininúria urinária em 24 horas abaixo de 800 mg), um índice maior do que $0,8$ praticamente diagnostica todos os casos de proteinúria acima de 300 mg em 24 horas. Quadri et al. (37) diagnosticaram todos os casos de proteinúria nefrótica com um índice maior do que $3,0$. Jaschevatzky et al. (33) praticamente excluíram a proteinúria significativa quando o índice estava abaixo de $0,2$. Pode-se afirmar que um índice baixo de $0,2$ exclui proteinúria significativa e acima de $3,0$ apresenta proteinúria nefrótica em gestantes com hipertensão arterial. Valores intermediários podem apresentar falsos positivos e negativos.

Outro fato que requer discussão relaciona-se ao tempo em que ocorreu a coleta. A razão proteína/creatinina foi medida em amostras de urina de 51 pacientes com variado espectro de função renal e proteinúria, obtidas durante 3 períodos diferentes do dia e comparada à proteinúria de 24 horas por Kristal et al. (43). Esses autores encontraram uma correlação linear entre as duas variáveis. A correlação foi maior quando a medida era realizada às 8 e 12 horas, enquanto que a menor ocorreu às 16 horas. Esta correlação não foi dependente do sexo, mas levemente da taxa de filtração glomerular. A conclusão da pesquisa sugere que a razão proteína/creatinina deve ser, pelo

menos, utilizada para o seguimento e rastreamento de doenças renais, substituindo coletas de 24 horas. Ginsberg et al. (27) encontraram, no entanto, uma melhor correlação quando as medidas eram coletadas na primeira urina da manhã e antes de dormir.

Um dado importante parece ser o de haver um ponto de corte onde existe uma significativa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de proteinúria acima de 300 mg em 24 horas. O índice de 0,5 ou mais apresenta alta probabilidade de apresentar proteinúria significativa, fato que facilitará o diagnóstico de pré-eclampsia na prática obstétrica diária (gráfico 1). Resta ainda, em estudos futuros, verificar se este índice pode ser utilizado para o acompanhamento da gravidade da proteinúria de pacientes com hipertensão arterial na gestação.

O índice proteína/creatinina, em amostra de urina, apresenta adequada sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para o diagnóstico de proteinúria significativa. O nível da relação proteína/creatinina que apresentou melhor predição para o diagnóstico de proteinúria significativa, foi de 0,5 mg/mg. A medida do índice proteína/creatinina urinário não apresenta diferença significativa em diferentes períodos do dia.

Referências

- Black RM. Isolated proteinuria and hematuria. In: Black RM, editor. *Rose & Black's Clinical Problems in Nephrology*. 1st ed. Boston: Little, Brown and Co; 1996. p. 193-9.
- Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis, and renal biopsy. In: Brenner BM, editor. *The kidney*. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1996. p. 1137-74.
- Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:137-41.
- Schriever H, Gambino SR. Protein turbidity produced by trichloroacetic and sulfosalicylic acid at varying temperatures and varying ratios of albumin and globulin. *Am J Clin Pathol* 1965;44:667-72.
- Robinson R. Isolated proteinuria in asymptomatic patients. *Kidney Int* 1980;18:395-9.
- Springberg P, Garret LE, Thompson AL, Collins NF, Lordon RE, Robinson RR. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: Results of a 20-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1982;97:516-9.
- Toback F G, Hall P W, Lindheimer M D. Effect of Posture on Urinary Protein Patterns in Nonpregnant, pregnant, and Toxemic Women. *Obstet Gynecol* 1970;35:765-8.
- Yoshikawa N, Kitagawa K, Ohta K, Tanaka R, Nakamura H. Asymptomatic constant isolated proteinuria in children. *J Pediatr* 1991;119:375-9.
- Wright A, Steele P, Bennett J R, Watts G, Polak A. The urinary excretion of albumin in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;408-12.
- Barron WM. Hypertension. In: Barron WM, Lindheimer MD, editors. *Medical Disorders During Pregnancy*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1995. p. 1-36.
- Konstantin-Hansen KF, Hesseldahl H, Pedersen SM. Microalbuminuria as a predictor of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:343-6.
- Misiani R, Marchesi D, Tiraboschi G, Gualandris L, Pagni R, Goglio A, et al. Urinary albumin excretion in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *Nephron* 1991;59:416-22.
- Martins-Costa SH, Ramos JGL, Barros E. Doença hipertensiva na gravidez. In: Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA, editores. *Rotinas em obstetrícia*. 3a. ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997. p. 272-85.
- Department of Health and Human Services/U.S. National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP). Working group report on high blood pressure in pregnancy; 1991.
- Martins-Costa S, Ramos JG, Cericatto R, Schlatter D, Petry SM. Causas de mortalidade materna no Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS - Análise de 15 anos. *Rev Bras Ginec Obstet* 1997;19:507-13.
- Ramos JGL, Martins-Costa SMC, Kessler JB, Costa CA, Barros E. Calciúria and preeclampsia. *Braz J Med Biol Res* 1998;31:519-22.
- Dunlop D, Davison JM. Renal haemodynamics and tubular function in human pregnancy. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 1987;1:769-88.
- Chesley LC. Diagnosis of Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1985;65:423-5.
- Alvarez RR. Hypertensive disorders in pregnancy: toxemias of pregnancy, preeclampsia, eclampsia.

- In: Alvarez RR, editor. The kidney in pregnancy. 1st ed. New York: Wiley; 1976. p. 113-32.
20. Cunningham FG, Macdonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankins GDV, et al. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Cunningham FG, Macdonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankins GDV, Clark SL, editors. Williams Obstetrics. 20th ed. Stamford: Prentice-Hall International; 1997. p. 693-44.
 21. Friedman EA, Neff RK. Pregnancy outcome as related to hypertension, edema, and proteinuria. In: Lindheimer MD, Katz AI, Zuspan FD. Hypertension in pregnancy. 1st ed. New York: Wiley; 1976. p.13.
 22. Stettler RW, Cunningham FG. Natural history of chronic proteinuria complicating pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992;167:1219-24.
 23. Combs C A, Rosenn B, Kitzmiller J L, Khoury J C, Wheeler B C, Miodovnik M. Early-pregnancy proteinuria in diabetes related to preeclampsia. Obstet Gynecol 1993;83:802-7.
 24. Ferrazzani S, Caruso A, De Carolis S, Martino IV, Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. Am J Obstet Gynecol 1990;62:332-71.
 25. Kahhale S, Bittar RE, Carrara W, Komogata HA, Cardoso RHA, Zugaib M. Proteinúria como fator de risco no prognóstico da gestação associada à síndrome hipertensiva. Revist Ginecol Obstet 1992;3:122-9.
 26. Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson JD. Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. Br Med J 1983;287:929-32.
 27. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. N Engl J Med 1983;309:1543-6.
 28. Houser M. Assessment of proteinuria using random urine samples. J Pediatr 1984;104:845-8.
 29. Abitbol C, Zilleruelo G, Freundlich M, Strauss J. Quantification of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic children. J Pediatr 1990; 116:243-7.
 30. Schwab S J, Christensen L, Dougherty K, Klahr S. Quantification of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. Arch Intern Med 1987;147:943-4.
 31. Lemann J, Doumas B. Proteinuria in health and disease assessed by measuring the urinary protein/creatinine ratio. Clin Chem 1987;33:297-9.
 32. Boler L, Zbella EA, Gleicher N. Quantification of proteinuria in pregnancy by the Use of Single Voided Urine Samples. Obstet Gynecol 1987;70:99-100.
 33. Jaschevastzky OE, Rosenberg RP, Shalit A, Zonder HB, Grunstein S. Protein/creatinine ratio in random urine specimens for quantification of proteinuria in preeclampsia. Obstet Gynecol 1990;75:604-6.
 34. Combs C A, Wheeler B C, Kitzmiller J L. Am J Obstet Gynecol 1991; 165:920-93.
 35. Kruseman ACN, Van Den Berg BW, Degenaar CP, Wolfenbuttel BHR. Screening for micro-albuminuria with micro-bumintest tablets and albumin/creatinine ratio. Horm Metab Res 1992 (Suppl.);26:71-5.
 36. Lindow SW, Davey DA. The variability of urinary protein and creatinine excretion in patients with gestational proteinuric hypertension. Br J Obstet Gynecol 1992;869-72.
 37. Quadri KHM, Bernardini J, Greenberg A, Laifer S, Syed A, Holley JL. Assessment of renal function during pregnancy using a random urine protein to creatinine ratio and Cockcroft-Gault formula. Am J Kidney Dis 1994;24:416-20.
 38. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:1159-64.
 39. Ramos JGL, Martins-Costa SMC, Mathias MM, Guerin YLS, Barros EG. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. Hypert Pregnancy 1999;18(3):209-18.
 40. Kuo VS, Kuomantakis G, Gallery EDM. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992;167:723-8.
 41. Nakamura T, Ito M, Yoshimura T, Mabe K, Okamura H. Usefulness of the urinary microalbumin/creatinine ratio in predicting pregnancy-induced hypertension. Int J Gynecol Obstet 1992;37:99-103.
 42. Baker PN, Hackett GA. The use of urinary albumin-creatinine ratios and calcium-creatinine ratios as screening tests for pregnancy-induced hypertension. Obstet Gynecol 1994;83:745-9.
 43. Kristal B, Shasha SM, Labin L, Cohen A. Estimation of quantitative proteinuria by using the protein-creatinine ratio in random urine samples. Am J Nephrol 1988;8:198-203.