

UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE – UNIVILLE PRÓ REITORIA DE  
PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO – PRPPG PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE MESTRADO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE

**ACURÁCIA DO EXAME PROTEÍNA CREATININA EM RELAÇÃO À  
PROTEINÚRIA DE 24H PARA O DIAGNÓSTICO DE PRÉ-ECLÂMPSIA E  
ASSOCIAÇÃO DA PROTEINÚRIA COM PIORES DESFECHOS MATERNO-  
FETAIS**

GIÓRGIO CONTE TONDELLO

ORIENTADOR: PROF. DR. JEAN CARL SILVA

JOINVILLE –SC

2024

GIORGIO CONTE TONDELLO

ACURÁCIA DO EXAME PROTEÍNA CREATININA EM RELAÇÃO À PROTEINÚRIA  
DE 24H PARA O DIAGNÓSTICO DE PRÉ-ECLÂMPsia E A ASSOCIAÇÃO DA  
PROTEINÚRIA COM PIORES DESFECHOS MATERNO-FETAIS

Projeto de Pesquisa apresentado ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Meio Ambiente, Mestrado em Saúde e Meio Ambiente, Disciplina Seminários Integradores, Linha de Pesquisa Saúde e Doença, da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE). Área de Concentração Saúde. Orientador: Prof. Dr. Jean Carl Silva.

Joinville –SC

2024

## Catalogação na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

T663a Tondello, Giórgio Conte  
Acurácia do exame proteína creatinina em relação à proteinúria de 24h para o diagnóstico de pré-eclâmpsia e a associação da proteinúria com piores desfechos materno-fetais / Giórgio Conte Tondello; orientador Dr. Jean Carl Silva. – Joinville: UNIVILLE, 2024.

51 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)

1. Pré-eclâmpsia. 2. Proteinúria. 3. Creatinina. I. Silvs, Jean Carl (orient.). II. Título.

CDD 618.75



## Termo de Aprovação

“Acurácia do Exame Proteína Creatinina em Relação à Proteinúria de 24h para o Diagnóstico de Pré-Eclâmpsia e a Associação da Proteinúria com piores Desfechos Materno-Fetais”

por

Giórgio Conte Tondello

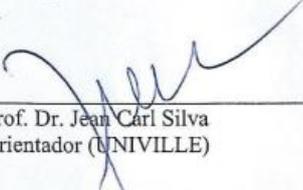
**Banca Examinadora:**

Prof. Dr. Jean Carl Silva  
Orientador (UNIVILLE)

Prof. Dr. Henri Augusto Korkes  
(PUC/SP)

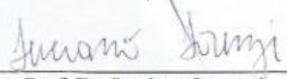
Prof. Dr. Ademir Garcia Reberti  
(UNIVILLE)

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.



---

Prof. Dr. Jean Carl Silva  
Orientador (UNIVILLE)



---

Prof. Dr. Luciano Lorenzi

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

Joinville, 06 de fevereiro de 2024

A aqueles que dedicaram seu tempo a construção deste estudo.

### **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Jean Carl Silva, que me incentivou a seguir o caminho da obstetrícia em um período de incertezas e dúvidas, além de apresentar o mundo acadêmico da medicina e todos os bons resultados que são gerados por pessoas que dispõem seu tempo e trabalho em prol da construção científica. Aos meus pais, irmão e noiva que incentivaram durante todo o processo, mostrando que minhas conquistas também eram as suas. Aos meus amigos e colegas, Mariana, Manuela, Giovana e Gabriel, que compartilharam os momentos de alegria e trabalho que todos enfrentamos durante a pós-graduação. Obrigado.

**ACURÁCIA DO EXAME PROTEÍNA CREATININA EM RELAÇÃO À  
PROTEINÚRIA DE 24H PARA O DIAGNÓSTICO DE PRÉ-ECLÂMPسيا E  
ASSOCIAÇÃO DA PROTEINÚRIA COM PIORES DESFECHOS MATERNO-  
FETAIS**

**RESUMO**

**introdução:** A pré-eclâmpsia é uma doença de origem multifatorial e de acometimento multissistêmico. Sabe-se que que o atraso no seu diagnóstico está relacionado com piores desfechos maternos e consequentemente fetais. Protocolos nacionais e internacionais têm avaliado o exame relação proteína-creatinina como uma opção mais rápida e com alta acurácia para a avaliação da proteinúria em paciente com quadro hipertensivo e suspeita de pré-eclâmpsia. Métodos: Este estudo foi realizado em uma maternidade pública no estado de Santa Catarina/Brasil. Um total de 105 pacientes, que realizaram ambos os exames RPCu e P24h entre janeiro de 2017 e janeiro de 2019, foram incluídas no estudo. A avaliação da acurácia da RPCu com a P24h em diferentes pontos de corte e a associação da proteinúria com eventos materno-fetais adversos foram avaliados. Resultados: O coeficiente de correlação entre P24h e RPC é 0.746, indicando uma forte correlação positiva. Isso significa que, à medida que os valores de P24 aumentam, os valores de RPC também tendem a aumentar. No ponto de corte de 0,3g /mmol foi encontrado 89% de sensibilidade,

porém 0% de especificidade, valores diferentes dos encontrados em literaturas nacionais e internacionais. Não houve diferença significativa entre proteinúria maciça e piores desfechos materno-fetais. Conclusão: Foi encontrado uma correlação positiva entre o exame RPCu e P24H, porém valores de acurácia menores em relação aos encontrados na literatura atual. A proteinúria maciça não foi preditiva para piores eventos materno-fetais.

Palavras-chave: pré-eclâmpsia, proteinúria, acurácia.

## **ACCURACY OF THE CREATININE PROTEIN TEST IN RELATION TO 24-HOUR PROTEINURIA FOR THE DIAGNOSIS OF PRE-ECLAMPSIA AND THE ASSOCIATION OF PROTEINURIA WITH WORSE MATERNAL-FETAL OUTCOMES**

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Pre-eclampsia is a disease of multifactorial origin and multisystemic involvement. It is known that delay in diagnosis is related to worse maternal and consequently fetal outcomes. National and international protocols have evaluated the protein-creatinine ratio test as a faster and more accurate option for evaluating proteinuria in patients with hypertensive conditions and suspected pre-eclampsia. **Methods:** This study was carried out in a public maternity hospital in the state of Santa Catarina/Brazil. A total of 105 patients, who underwent both RPCu and P24H exams between January 2017 and January 2019, were included in the study. The assessment of the accuracy of RPCu with P24H at different cutoff points and the association of proteinuria with adverse maternal-fetal events were evaluated. **Results:** The correlation coefficient between P24 and RPC is 0.746, indicating a strong positive correlation. This

means that as P24 values increase, RPC values also tend to increase. At the cutoff point of 0.3g/mmol, 89% sensitivity was found, but 0% specificity, values different from those found in national and international literature. There was no significant difference between massive proteinuria and worse maternal-fetal outcomes. Conclusion: A positive correlation was found between the RPCu exam and P24H, but lower accuracy values compared to those found in current literature. Massive proteinuria was not predictive of worse maternal-fetal events.

Keywords: pre-eclampsia, proteinuria, accuracy.

## **EXACTITUD DEL TEST DE PROTEÍNA CREATININA EN RELACIÓN CON LA PROTEINURIA DE 24 HORAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA Y LA ASOCIACIÓN DE LA PROTEINURIA CON PEORES RESULTADOS MATENO-FETALES**

### **ABSTRACTO**

**Introducción:** La preeclampsia es una enfermedad de origen multifactorial y afectación multisistémica. Se sabe que el retraso en el diagnóstico se relaciona con peores resultados maternos y, en consecuencia, fetales. Protocolos nacionales e internacionales han evaluado la prueba del índice proteína-creatinina como una opción más rápida y precisa para evaluar la proteinuria en pacientes con condiciones hipertensivas y sospecha de preeclampsia. **Métodos:** Este estudio se llevó a cabo en una maternidad pública del estado de Santa Catarina/Brasil. Se incluyeron un total de 105 pacientes, que se sometieron a exámenes RPCu y P24H entre enero de 2017 y enero de 2019. Se evaluó RPCu con P24H en diferentes puntos de corte y la

asociación de proteinuria con eventos adversos materno-fetales. Resultados: El coeficiente de correlación entre P24 y RPC es 0,746, lo que indica una fuerte correlación positiva. Esto significa que a medida que aumentan los valores de P24, los valores de RPC también tienden a aumentar. En el punto de corte de 0,3g/mmol se encontró un 89% de sensibilidad, pero un 0% de especificidad, valores diferentes a los encontrados en la literatura nacional e internacional. No hubo diferencias significativas entre la proteinuria masiva y peores resultados materno-fetales. Conclusión: Se encontró una correlación positiva entre el examen RPCu y P24H, pero menor precisión en comparación con las encontradas en la literatura actual. La proteinuria masiva no fue predictiva de peores eventos materno-fetales.

Palabras clave: preeclampsia, proteinuria, precisión.

## LISTA DE APÊNDICES

<b>Apêndice A</b> - Termo de compromisso de utilização de dados .....	45
<b>Apêndice B</b> – Modelo de solicitação de dispensa do termo consentimento livre e esclarecido .....	47
<b>Apêndice C</b> - Parecer Consubstanciado do CEP .....	48

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b> Valores individuais de proteinúria 24 horas <i>versus</i> RCP na urina.....	31
<b>Figura 2</b> -Área de curva ROC entre proteinúria 24 horas <i>versus</i> RCP na urina.....	33
<b>Figura3</b>	
Correlações.....	34

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características gerais da amostra (n = 105) .....	30
<b>Tabela 2.</b> Avaliação da acurácia entre a RPC na urina com a proteinúria 24h em diferentes pontos de corte (n=105) .....	32
<b>Tabela 3</b> - Complicações maternas de acordo com a presença de proteinúria maciça.....	35
<b>Tabela 4</b> - Complicações neonatais de acordo com a presença de proteinúria maciça materna.....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS

AIG	Adequado para idade gestacional
AU	Ácido úrico
CEP	Comitê ética em pesquisa
CR	Creatinina
GIG	Grande para idade gestacional
HAC	Hipertensão Arterial Crônica
HELLP	Hemólise, Elevação de enzimas hepática e Plaquetopenia
IC	Intervalo de Confiança
IG	Idade Gestacional
IMC	Índice de Massa Corporal
ITU	Infecção do Trato Urinário
MDV	Maternidade Darcy Vargas
P24H	Proteinúria de 24 horas

PIG	Pequeno para idade gestacional
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino
RN	Recém-nascido
ROC	Característica de Operação do Receptor
RPCU	Relação proteína-creatinina urinária
SC	Santa Catarina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TGO	Transaminase Oxalacética
TGP	Transaminase Pirúvica
TUD	Termo de utilização de dados
UTI	Unidade de terapia intensiva
VPP	Valor Preditivo Positivo
VPN	Valor Preditivo Negativo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1</b>	<b>Olhar histórico da pré-eclâmpsia – Evolução dos Conceitos</b> .....	<b>17</b>
<b>2.2</b>	<b>Fisiopatologia</b> .....	<b>18</b>
<b>2.3</b>	<b>Epidemiologia</b> .....	<b>19</b>
<b>2.4</b>	<b>Diagnóstico</b> .....	<b>21</b>
<b>2.5</b>	<b>Avaliação da Proteinúria durante a gestação</b> .....	<b>22</b>
<b>2.5.1</b>	<b>Proteinúria de 24h</b> .....	<b>22</b>
<b>2.5.2</b>	<b>Relação Proteína-creatinina urinária (RPCu)</b> .....	<b>23</b>
<b>2.5.3</b>	<b>Proteinúria e desfechos maternos-fetais adversos</b> .....	<b>24</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>25</b>
<b>3.1</b>	<b>Geral</b> .....	<b>25</b>
<b>3.2</b>	<b>Específico</b> .....	<b>26</b>

<b>4</b>	<b>INTERDISCIPLINARIDADE .....</b>	<b>26</b>
<b>5</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>27</b>
<b>5.1</b>	<b>Delineamento.....</b>	<b>27</b>
<b>5.2</b>	<b>População e local de pesquisa .....</b>	<b>28</b>
<b>5.3</b>	<b>Caracterização da amostra.....</b>	<b>28</b>
5.3.1	CrITÉRIOS de inclusÃO .....	28
5.3.2	CrITÉRIOS de exclusÃO .....	28
5.3.3	Tamanho amostral .....	28
<b>5.4</b>	<b>Coleta de dados.....</b>	<b>28</b>
<b>5.5</b>	<b>Registro de dados .....</b>	<b>29</b>
<b>5.6</b>	<b>Análise estatística .....</b>	<b>29</b>
<b>5.7</b>	<b>Análise dos riscos.....</b>	<b>29</b>
<b>5.8</b>	<b>Aspectos éticos .....</b>	<b>30</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>30</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>42</b>
<b>9</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>43</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia é definida como o aparecimento de alterações pressóricas associada à proteinúria ou disfunção de órgãos alvo, em gestantes previamente normotensas, após a 20ª semana de gestação. Na gravidez, a proteinúria, quando associada à um quadro hipertensivo, pode ser um sinal de pré-eclâmpsia, uma complicação séria que causa danos a outros órgãos, como o fígado e os rins. Outras condições que podem causar proteinúria incluem doenças renais, diabetes, hipertensão, e certas infecções ou doenças autoimunes. Sua incidência varia de acordo com o país e região avaliada, estão presente entre 1,5 e 16,7% de todas as gestações e representa a maior causa de morbimortalidade materna e um importante causa de prematuridade em todo o mundo [1].

No Brasil, 23% das mortes maternas são devido a pré-eclâmpsia, além de representar 18% de todos os partos prematuros, o que se correlaciona diretamente com mortalidade perinatal e complicações fetais e neonatais, que resultam principalmente de insuficiência placentária e da frequente necessidade de antecipação do parto, promovendo altas taxas de morbimortalidade perinatal [2]. Nessa seara, é crucial continuar a pesquisa e os esforços para prevenir e gerenciar efetivamente a pré-eclâmpsia, a fim de melhorar os desfechos maternos e perinatais[1].

As principais morbidades maternas estão relacionadas com insuficiência renal, acidente vascular cerebral, edema agudo de pulmão, coagulopatia e insuficiência hepática durante o período gestacional, riscos que se mantêm após a interrupção da gestação durante todo o período puerperal. O médio e longo prazo, a pré-eclâmpsia ainda impacta na saúde da mulher aumentando a incidência de doenças metabólicas e cardiovasculares em pacientes com gestações complicadas por pré-eclâmpsia. Em algumas populações, o aumento de risco de AVC (Acidente Vascular Cerebral) pode chegar a mais de 60%, evidenciando o caráter longitudinal dos impactos que esta doença pode apresentar [3].

Entre 95-99% de todas as mortes maternas no mundo ocorrem em países subdesenvolvidos. Dentre os fatores relacionados à esta alta taxa, estudos demonstram que a qualidade do atendimento médico chega a impactar em cerca de

50% dos casos de complicação obstétricas, sendo o atraso no diagnóstico etiológico responsável por cerca de 5% dos casos [4].

Um dos maiores desafios para promoção da prevenção da pré-eclâmpsia é a falta de uma determinação exata de sua etiologia, que sugere uma origem multifatorial, passando por fatores genéticos, imunológicos, placentários e regionais [2,5,6]. Os fatores genéticos podem incluir variantes genéticas herdadas que aumentam o risco de desenvolver pré-eclâmpsia. Os fatores imunológicos podem envolver uma resposta imune anormal à gravidez, que pode levar à inflamação e danos aos vasos sanguíneos. Os fatores placentários podem envolver problemas com o desenvolvimento ou função da placenta. E os fatores regionais podem incluir aspectos do ambiente ou estilo de vida que aumentam o risco de pré-eclâmpsia [2,6].

A compreensão desses fatores e como eles interagem para causar pré-eclâmpsia é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e tratamento. No entanto, a complexidade e a natureza multifatorial da pré-eclâmpsia tornam essa uma tarefa desafiadora. Portanto, mais pesquisas são necessárias para desvendar os mecanismos subjacentes da pré-eclâmpsia e identificar novas abordagens para sua prevenção e tratamento [2,5,6].

O diagnóstico da pré-eclâmpsia pode ser desafiador em muitos casos, devido ao caráter inflamatório multifatorial da doença, diferentes fenótipos e suas múltiplas formas de apresentação. Na ausência de sinais cérebro-placentários ou disfunção orgânica, a quantificação da proteinúria configura como um dos critérios para o diagnóstico da doença.

A proteinúria de 24h permaneceu durante muito tempo como o exame padrão ouro para o diagnóstico de pré-eclâmpsia, porém devido ao tempo de coleta do exame, necessidade de internação e diversos fatores que podem contribuir para o resultado errático do exame, protocolos internacionais têm priorizado a relação proteína/creatinina para determinação da presença ou não de proteinúria em pacientes com quadro hipertensivo. O exame apresenta uma alta acurácia em relação a proteinúria de 24h e com obtenção do resultado de forma rápida, resultando em avaliação rápida e eficaz nas pacientes com quadro hipertensivo [7].

Após ser realizado o diagnóstico, outro ponto de inflexão é a avaliação do melhor momento para a interrupção da gestação, tentando-se fazer um balanço entre o risco de desfechos maternos adversos e o ônus da prematuridade. Exames com valores prognósticos se tornam ferramentas importantes para esta avaliação. Estudos ao longo dos anos tem avaliado a associação da proteinúria com piores desfechos materno-fetais e sua utilização no seguimento e monitorização durante a gestação.

O diagnóstico etiológico precoce e a avaliação prognóstica de sinais de descompensação materno-fetal são pontos essenciais para melhorar as altas taxas de morbimortalidade materno-fetal em pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpsia.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

## 2.1 Olhar histórico da pré-eclâmpsia – Evolução dos Conceitos

A doença multifatorial e multissistêmica que conhecemos nos dias de hoje remete a períodos antigos da história. Remetendo a tempos antes de cristo, embora a pré-eclâmpsia não fosse uma etiologia conhecida e muito menos classificada como um acometimento da gestação, é possível ver os relatos iniciais da doença na antiga Grécia que, em *Aphorism XXXI 507 in the Coan Prognosis*, “dor de cabeça acompanhada de peso e convulsões durante a gestação era considerado ruim” [8].

No período da Renascença houve um desenvolvimento em relação ao progresso da medicina, resultado da influência da igreja que, através do Papa Clement VIII, foi realizado a permissão para os estudos de anatomia através da dissecação humana [8], além da liberdade intelectual através de rearranjos políticos e regionais da época [9].

Segundo o livro “*The Cambridge Historical Dictionary of disease*”, François Mauriceau em 1688 foi a primeira pessoa a realizar uma descrição sistemática detalhada sobre a eclâmpsia e suas preocupações relacionadas a esta nova condição ao passo que os homens foram adentrando no campo da obstetrícia. Também foi através de Mauriceau que vieram as primeiras constatações que esta era uma condição que afetava mais mulheres em suas primeiras gestações do que aquelas que já havia gestações prévias. Foram sugeridas diversas causas, como um fluxo sanguíneo quente advindo do útero e até mesmo “vapores malignos” provenientes de óbitos fetais [10].

No século VIII, Boissier de Sauvages realizaram a distinção entre eclâmpsia e epilepsia e ele propôs as causas para sua origem, acreditando que as convulsões poderiam ser resultado do corpo tentando expiar algum elemento mórbido do organismo [11]. A eclâmpsia ficou caracterizada como uma situação aguda que cessava quando o fator causador era retirado, já a epilepsia era uma situação crônica devido a sua recorrência ao longo do tempo [12]. Boissier de Sauvages propôs que as convulsões poderiam ser o resultado do corpo tentando eliminar algum elemento mórbido. Esta foi uma mudança significativa na compreensão dessas condições, que anteriormente eram frequentemente confundidas ou mal interpretadas. No entanto, nossas compreensões da eclâmpsia e da epilepsia continuaram a evoluir desde o tempo de Sauvages, à medida que a pesquisa médica avançou e novas descobertas foram feitas[12].

Já no século XIX, a identificação e a classificação da pré-eclâmpsia passaram por um processo de aperfeiçoamento, já que seus sinais eram mais facilmente identificados. Foi neste período que também se identificou a correlação dos sinais premonitórios nos meses finais da gestação e a presença de convulsões apresentadas no pós-parto. Em 1897, através de Vaquez e Nobecourt, o conceito de eclâmpsia hipertensiva foi realizado, e foi através destas contribuições que o estado de pré-eclâmpsia foi reconhecido. Foi neste período também que o reconhecimento da proteinúria, edema e dores de cabeça deveriam levantar preocupações relacionadas ao risco de eclâmpsia [13].

No século XX e XXI, esforços sobre a identificação e criação de teorias sobre fisiopatologia da pré-eclâmpsia iniciaram e ainda tomam forma até os dias de hoje, bem como medidas preventivas e tratamentos ganharam espaço nas principais discussões acerca do tema.

## **2.2 Fisiopatologia**

A placenta é um órgão dinâmico de desenvolvimento progressivo e adaptativo desde o momento da fecundação e permanece durante toda a gestação, apresentando papel essencial para o desenvolvimento fetal e manutenção de uma gestação saudável. O equilíbrio da embriogênese e desenvolvimento vascular são fundamentais para um ambiente livre de patogênese[14].

Disfunções placentárias podem resultar em doenças potencialmente fatais durante a gestação, como a pré-eclâmpsia, que configura uma das três maiores causas de mortalidade materna em todo o mundo. Alterações bioquímicas, biofísicas e epidemiológicas evidenciam que a pré-eclâmpsia não é oriunda de apenas uma alteração, além de existir diferenças fisiopatológicas em relação ao tempo de aparecimento da doença [14].

Contemplando diversas hipóteses fisiopatológicas ao longo do tempo, a patogênese mais aceita atualmente é a associação de uma predisposição genética, um estado nutricional deficitário, tolerância imunológica deficitária, placentação anormal, estado inflamatório multissistêmico e um desequilíbrio anti-angiogênicos [1].

A predisposição genética pode ter papel no aparecimento da pré-eclâmpsia em até um terço dos casos. Pacientes com histórico de familiares de primeiro grau que

apresentaram pré-eclâmpsia em suas gestações apresentam como um fator de risco maior que duas vezes para desenvolvimento da pré-eclâmpsia [15].

O estudo GWAS (*Genome-wide association study*) demonstrou que alterações gênicas no cromossomo 13 próximo ao locus de FLT1 possuem uma relação causal com o desenvolvimento da pré-eclâmpsia, dando corpo que alterações neste receptor possuem papel relevante na patogênese da pré-eclâmpsia[16].

O papel nutricional e ambiental tem seu papel na fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Em populações com ingestas de cálcio menores que 600 mg ao dia, como o Brasil, a pré-eclâmpsia tem uma maior incidência. Revisões sistemáticas têm demonstrado que, para determinadas populações, a suplementação de cálcio reduz a incidência de pré-eclâmpsia precoce em torno de 60%, demonstrando um papel nutricional importante na fisiopatologia da doença [17]. Pacientes com IMC aumentado também apresentam risco para o desenvolvimento da doença. A obesidade contempla um estado inflamatório sistêmico crônico e disfunção endotelial com um aumento de até 6x o aparecimento da pré-eclâmpsia[18].

Em relação ao desequilíbrio anti-angiogênico, desde 2003 a literatura tem demonstrado e sugerido que a presença de fatores angiogênicos desempenham um papel na patogênese da pré-eclâmpsia. O aumento na expressão do receptor solúvel fms-like tirosina kinase (sFlt 1) conjuntamente com a diminuição do fator de crescimento placentário (PlGF) e do fator de crescimento vascular (VEGF) foram as primeiras alterações descritas [19]. Uma falha na remodelação das artérias espiraladas levaria a uma hipoperfusão placentária, que por sua vez resultaria em uma isquemia placentária, aumentando assim a expressão do sFlt 1 e, através da sua ligação nos receptores do PlGF e VEGF, a diminuição destes fatores pró-angiogênicos, levando a disfunção endotelial materna sistêmica, resultando em trombose das arteríolas, hipertensão e disfunção de múltiplos órgãos, principalmente do compartimento renal, hepático e cerebral[20].

### **2.3 Epidemiologia**

Os distúrbios hipertensivos da gestação complicam cerca de 5-10% das gestações em todo o mundo. Entre eles estão incluídos a pré-eclâmpsia (com ou sem

sinais de gravidade), Síndrome HELLP (Hemólise, Elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia), eclâmpsia (Convulsões) e hipertensão gestacional[21].

Em média, a cada 7 minutos uma mulher perde a vida por conta da pré-eclâmpsia e suas complicações, globalmente 76.000 mulheres perdem a vida todos os anos e cerca de 500.000 bebês morrem por ano devido a prematuridade decorrida de partos prematuros relacionados ao curso da doença [22].

Representando a principal causa de mortalidade materna em todo o mundo, as mortes se concentram prioritariamente em países subdesenvolvidos, que representam entre 95-99% de todas as mortes maternas [23]. Populações, como a negra, apresentam um risco ainda maior, cerca de 2 a 3 vezes, de complicações relacionadas a pré-eclâmpsia além de manterem um risco cardiovascular elevado durante toda a vida, podendo passar os 60% o risco de um evento vascular cerebral[24].

Nos países subdesenvolvidos, uma mulher tem 14 vezes mais chance de morrer por pré-eclâmpsia (PE) se comparado com países desenvolvidos. A estimativa da *World Health Association* (WHO) é que a ocorrência da PE é sete vezes maior nos países subdesenvolvidos, podendo sua prevalência chegar em 16,7%. Estudos demonstram que a grande dificuldade de se contornar os altos números relacionados a prevalência e mortalidade da pré-eclâmpsia nestas regiões se deve principalmente ao deficitário acesso a qualquer cuidado em saúde. Das pacientes que chegam aos locais com equipes de saúde, enfrentam as limitações relacionadas à estrutura em saúde, seja estrutural, profissional ou de exames diagnósticos e ao fluxo de encaminhamento para locais que possam atender adequadamente as pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpsia [4].

Estimou-se que mais de 50% de todas as pacientes que apresentaram algum efeito adverso na gestação devido a algum atraso na assistência em saúde, sendo 25,7% relacionada à qualidade do atendimento médico [4].

No Brasil, dados do Observatório Obstétrico Brasileiro demonstram que menos de 3% de todas as gestantes tem o parto sem nenhuma assistência médica, sendo que na região sul mais de 75% das gestantes apresenta a rotina pré-natal completa, demonstrando um dos motivos do porquê é a região com o menor índice de mortalidade materna a cada 100.000 nascidos vivos do Brasil, com enfoque ao estado de Santa Catarina, que da região Sul, possui a menor taxa entre todos, demonstrando

que é possível melhorar as taxas de prevalência de pré-eclâmpsia e redução de complicações materno-fetais.

## 2.4 Diagnóstico

No mundo, a classificação mais aceita e empregada nos dias de hoje é a que estipula quatro possibilidades da apresentação da doença hipertensiva: Hipertensão Arterial Crônica (HAC), Hipertensão Arterial Crônica com Pré-Eclâmpsia Sobreposta, Hipertensão Gestacional (HASG) e Pré-Eclâmpsia (PE), além de somar o conceito de Hipertensão do Jaleco Branco, que teve sua caracterização exposta recentemente no Protocolo da Sociedade Internacional de Estudos Sobre Hipertensão na Gestação (ISSHP). A Hipertensão do Jaleco Branco é uma condição clínica em que a pessoa apresenta um aumento da pressão arterial no momento da consulta médica ou quando se está em um ambiente clínico, porém sua pressão é normal em outros ambientes.

Além da presença do quadro hipertensivo, que é definido como a presença de duas alterações com intervalo de quatro horas aferido em condições ideais com a técnica e manguitos adequados (*American Heart Association, AHA*) ou presença de pico hipertensivo (P.A  $\geq 160 \times 110$ ) persistente por mais de 15 minutos, a paciente também deve apresentar disfunção orgânica e lesão de órgãos alvo ou associação com sinais de disfunção placentária como Restrição de Crescimento Fetal (RCIU) ou alterações dopplervelocimétricas [2].

A proteinúria, que é um dos sinais mais clássicos para a o diagnóstico de pré-eclâmpsia, pode ser quantificada através da proteinúria de 24h, apresentando 300 mg ou mais, pelo exame relação proteína/creatinina urinária, apresentando valores  $\geq 0,3$  mg/dL ou pela presença de pelo menos duas cruzes em amostra de urina isolada no *dipstick* [25].

Dentre os exames utilizados para quantificar a proteinúria em pacientes com suspeita de pré-eclâmpsia e sem outros sinais e sintomas diagnósticos, a Relação Proteína/Creatinina Urinária (RPCu) tem sido a mais empregada e utilizada, devido a ser um exame de fácil e rápida realização com alta acurácia em relação ao exame de proteinúria de 24h, que foi durante muitos anos o padrão ouro de diagnóstico de pré-eclâmpsia [26].

## 2.5 Avaliação da Proteinúria durante a gestação

Durante uma gestação normal, diversos órgãos e sistemas do corpo passam por alterações fisiológicas para se adaptar as novas demandas do embrião. O sistema renal e urinário passa por mudanças tanto estruturais como funcionais durante todo o período gestacional. Os rins mudam em tamanho e volume devido ao aumento da vascularização renal e pelo aumento do volume intersticial. Vale ressaltar que, em gestações não complicadas, não há alterações histopatológicas, apenas aumento da taxa de filtração glomerular [27].

O volume plasmático renal pode aumentar em até 80% no primeiro trimestre e diminuir gradativamente até o terceiro trimestre, ele é percebido em relação a taxa de filtração glomerular. O aumento da taxa de filtração é resultado da diminuição da concentração de creatinina no início da gestação, redução da resposta vascular a vasopressores como angiotensina 2, norepinefrina e hormônio antidiurético (ADH), resultado da diminuição da expressão destes receptores [28].

O aumento da excreção de proteinúria durante a gestação chega a cerca de 50 a 100 mg/dia. Os mecanismos exatos não são completamente compreendidos, porém podem resultar do aumento da taxa de filtração glomerular, aumento do diâmetro das porosidades da membrana glomerular, aumento do transporte de proteína através da barreira de filtração glomerular via um shunt não seletivo e diminuição da reabsorção tubular da proteína filtrada. [29]. Pode-se quantificar a proteinúria tanto pelo total de proteína ou por albumina. Os três métodos mais comumente empregados são a proteinúria de 24h, Relação Proteína-Creatinina Urinária (RPCu) ou pela Relação Proteína-Albumina Urinária (RACu).

### 2.5.1 Proteinúria de 24h

Embora a coleta de proteinúria de 24h tenha sido considerada o “padrão ouro” durante muito tempo para pacientes com pré-eclâmpsia e em pacientes com doença renal crônica, sua coleta frequentemente leva a avaliação de valores pouco precisos, devido a quantidade coletada (pouco ou em excesso), além da excreção da proteína

não ser regular ao longo do dia, podem sofrer interferência em casos de doença renal prévia, infecção urinária, doenças autoimunes além de ter um tempo de coleta prolongado, podendo sofrer influências da coleta inadequada por conta dos pacientes [30].

A quantificação da proteinúria de 24h não é realizada pelo volume total coletado, mas pela concentração urinária de excreção da creatinina, que reflete o volume muscular, e uma vez que, em condições normais, o volume muscular não muda durante a gestação, a mudança de excreção de creatinina também não se altera [30].

Em estudo publicado no *American Journal of Obstetric and Gynecology* (AJOG) em 2008, foi encontrado uma imprecisão nas amostras coletadas entre cerca de 13 e 54%, em metade dos casos houve coleta urinária insuficiente e a outra metade com coletas em excesso, além da excreção de creatinina urinária variar até 25% em uma mesma paciente que realizou duas amostragens de coletas, demonstrando a grande chance de imprecisão do exame [30].

### 2.5.2 Relação Proteína-Creatinina Urinária (RPCu)

Há mais de 30 anos atrás Ginbers *et al.* usou a RPCu para estimar a proteinúria basal, assumindo que em pacientes que possuíam uma função renal estável e uma excreção urinária linear e observou que este método tinha uma alta correlação com o exame de proteinúria de 24h. Mesmo em pacientes com doença lesão renal prévia, a Relação Proteína-Creatinina, avaliada em 2 amostras coletadas aleatoriamente durante o dia, se correlacionou quase que perfeitamente com a concentração de proteína coletada em 24h [31].

Em determinadas populações, como a afro-americana, a correlação é menor, devido a esta população apresentar uma excreção de creatinina maior em comparação com a caucasiana. Nestes casos, a coleta de proteinúria de 24h seria preferível [32].

Apesar de ser um exame de rápida e fácil realização, não é um método livre de limitações. A RPCu não leva em consideração toda a excreção de proteína durante o dia, correlações menores nos casos de proteinúrias maciças ( $> 6\text{g}/\text{dia}$ ), menor acurácia em paciente afro-americanas, possibilidade de falso positivo em populações

com baixo nível de massa muscular (ex: crianças e pacientes desnutridos), menor correlação em pacientes com proteinúria nefrótica, e seu valor pode ser subestimado em paciente com taxa de filtração glomerular  $< 10 \text{ ml} / 1,73 \text{ m}^2$  e os diferentes métodos laboratoriais de mensuração da relação podem dar resultados divergentes[33].

A RPCu é uma ferramenta útil para utilização na população em geral pois a média da excreção de creatinina urinária é de aproximadamente 1000 mg/kg por 1,73 m<sup>2</sup>. Como na fórmula do cálculo a creatinina é o denominador, a acurácia em relação à proteinúria de 24h se dará em relação à uma pessoa que excreta 1000mg/dia de creatinina, portanto, em populações onde a excreção de creatinina é maior que o valor médio basal, o exame pode ter sua acurácia reduzida[34].

Apesar de apresentar algumas limitações, como todos os demais métodos diagnósticos, a RPCu é um exame prático com alta acurácia para a quantificação de proteinúria em diversas situações clínicas[35].

### 2.5.3 Proteinúria e desfechos materno-fetais adversos

A proteinúria maciça, que a definição pode variar de 2g a 5g em 24h dependendo a literatura médica, foi considerada durante muito tempo um fator de gravidade, sendo uma informação a ser considerada durante o manejo conservador em pacientes com pré-eclâmpsia para avaliar a interrupção da gestação [36].

Em um estudo realizado por Sibai *et al.*, comparou dois grupos de gestantes com pré-eclâmpsia que realizavam tratamento conservador. Um grupo apresentava uma excreção de proteína  $> 2\text{g}$  em 24h e outro  $< 2\text{g}$  de proteína em 24h. Foi avaliado Idade gestacional (IG) no momento da interrupção da gestação, número de dias de internação até a interrupção da gestação, Síndrome HELLP, Eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta, cesariana por sofrimento fetal, Apgar  $< 6$  no quinto minuto e óbito fetal. Como resultado, não foi avaliado nenhuma associação de proteinúria maciça com piores desfechos obstétricos, e que o aumento da excreção de proteína deve ser esperado em até 90% das pacientes que irá realizar conduta conservadora, sendo que destas, quase 40% podem apresentar proteinúria  $>$  que 2g em 24h de avaliação.

O grande estudo multicêntrico fullPIERS, que também avaliou a presença de desfechos materno-fetais desfavoráveis com diversas variáveis em pacientes com pré-eclâmpsia, não utiliza em seu cálculo a proteinúria como um fator para avaliação de desfecho obstétrico seja para avaliação de interrupção da gestação ou no manejo conservador das pacientes.

Embora alguns estudos tenham demonstrado que valores de proteinúria maiores que 5-10g em 24h tiveram associação com piores desfechos materno-fetais, os valores de proteinúria devem ser avaliados criteriosamente durante a conduta conservadora de pacientes com pré-eclâmpsia e, conforme os guidelines atuais, não deve ser usada isoladamente para determinar a interrupção da gestação [1].

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Avaliar a acurácia da Relação Proteína-Creatinina com à proteinúria de 24h em pacientes com suspeita de pré-eclâmpsia.

### **3.2 Específico**

Avaliar a associação da proteinúria com piores desfechos materno-fetais.

## **4 INTERDISCIPLINARIDADE**

O presente estudo apresenta o caráter interdisciplinar ao discorrer sobre as diversas áreas da saúde envolvidas no cuidado seguimento das pacientes que apresentam o quadro de pré-eclâmpsia durante a gestação. Além da obstetrícia, áreas

como enfermagem, nutrição, psicologia e educação física tem papel importante no acompanhamento durante o período gestacional e ao longo da fase puerperal e permanecem envolvidas durante todo o decorrer da vida destas pacientes devido as alterações fisiopatológicas da pré-eclâmpsia podem acompanharas pacientes durante toda a sua vida.

Com relação ao meio ambiente, o enfoque é na saúde das pacientes no futuro, impactante as gerações futuras em uma melhor assistência e qualidade de vida. Sabe-se que as pacientes com pré-eclâmpsia apresentam risco cardiovascular aumentado e mulheres com histórico familiar de pré-eclâmpsia tem risco aumentado de desenvolver estas alterações pressóricas em gestações futuras.

## **5 MÉTODOS**

### **5.1 Delineamento**

Estudo de Coorte Retrospectiva.

## **5.2 População e local de pesquisa**

Gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia que realizaram os exames de relação proteína-creatinina e proteinúria de 24h os partos na Maternidade Darcy Vargas, Joinville, Santa Catarina, entre os anos de 2017 e 2019.

## **5.3 Caracterização da amostra**

### **5.3.1 Critérios de inclusão**

Gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia que realizaram ambos os exames de relação proteína-creatinina e proteinúria de 24h com o parto ocorrido na Maternidade Darcy Vargas, Joinville, Santa Catarina entre os anos de 2017 e 2019.

### **5.3.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídas do estudo as pacientes com presença de hipertensão arterial crônica, presença de alterações renais prévias, presença de infecção urinária durante a coleta de exame, doenças autoimunes, gestações múltiplas, diabetes mellitus prévio, exames com coleta e armazenamento inadequado, prontuários sem a presença de ambos os exames (relação proteína-creatinina e proteinúria de 24h), prontuários incompletos ou que não tiveram a resolução da gestação na instituição.

### **5.3.3 Tamanho amostral**

Foram incluídas 105 pacientes, durante o período de coleta determinado, que preencheram todos os critérios de inclusão.

## **5.4 Coleta de dados**

Os dados coletados a partir do prontuário eletrônico entre o período de 2017 e 2019 conforme os critérios de inclusão, após a aprovação do comitê de ética local e assinatura do termo de utilização de dados. Os dados maternos coletados foram

compostos de idade materna, paridade, IMC, presença de comorbidades, uricemia e proteinúria. Os dados fetais coletados foram escore de Apgar, restrição de crescimento e internação em UTI neonatal.

### **5.5 Registro de dados**

Todas as informações coletadas ficaram sob a responsabilidade do pesquisador e sendo utilizadas para a elaboração de produção científica, porém a divulgação dos resultados será feita sem qualquer identificação do paciente. Todos os dados coletados serão mantidos em sigilo absoluto e ficarão armazenados durante cinco anos e posteriormente inutilizados.

### **5.6 Análise estatística**

Os dados foram analisados utilizando o programa estatístico STATA 14.0 (*StataCorp. 2014. Stata Statistical Software: Release 14.0. College Station, TX: StataCorp LP*). Foi feita uma análise descritiva das características demográficas e clínicas da amostra.

A relação entre a Razão De Proteína/Creatinina na urina (RPCu) e proteinúria em 24 horas foi avaliada através do coeficiente de correlação de Pearson. Além disso, a sensibilidade, especificidade e Valores Preditivos Positivos (VPP) e Valores Preditivos Negativos (VPN) da RPCu foram calculados. A sensibilidade e especificidade da RPCu em diferentes pontos de corte foram analisadas pela curva ROC de acordo com estudos prévios [7]. Posteriormente foram avaliadas a presença ou ausência de proteinúria maciça materna em complicações maternas ou neonatais através do teste do Qui-Quadrado. Foi considerado um nível de significância de 0,05.

### **5.7 Análise dos riscos**

Os riscos são mínimos. Há riscos mínimos de quebra de confidencialidade. A pesquisa não prevê benefício pessoal aos participantes, mas sim um benefício global de maior entendimento quanto ao assunto.

## **5.8 Aspectos éticos**

A pesquisa foi desenvolvida conforme os requisitos da Resolução CNS 466/2012 sendo mantida os princípios de confidencialidade dos dados. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com anuência da maternidade apresentando número CAAE 37304620.7 0000.5363. Os pesquisadores assinaram o termo de compromisso de utilização de dados.

## **6 RESULTADOS**

Foram avaliados os prontuários de pacientes que realizaram o exame RPCu entre os anos 2017 e 2019. Destas, foram excluídas as pacientes que não realizaram o exame proteinúria 24h concomitantemente durante a internação. Também foram excluídas pacientes com histórico de hipertensão crônica (HAC), pacientes com doença renal crônica (DRC), pacientes com hipertensão gestacional, pacientes com

parto realizado fora da instituição e pacientes com prontuários não encontrados ou incompletos.

A média de idade foi de 28,8 anos (desvio padrão [DP] 6,3), e a idade gestacional de 34,2 (DP 3,5) semanas. Cerca de 48% das mulheres apresentavam multiparidade e 28% apresentavam algum tipo de comorbidade. A média de RPCu foi de 2,4 (DP 3,4) g\mmol e de proteinúria em 24 horas de 1,9 (DP 2,7). A prevalência de hiperuricemia e proteinúria maciça foi de 1,3% e 8,6%, respectivamente (Tabela 1).

**Tabela 1-** Características gerais da amostra (n = 105)

<b>Variáveis</b>	<b>Distribuição*</b>
Idade em anos [média (DP)]	28,8 (6,3)
IMC [média (DP)]	34,1 (4,2)
Paridade [média (DP)]	
Nuliparidade	54 (51,4)
Multiparidade	51 (48,6)

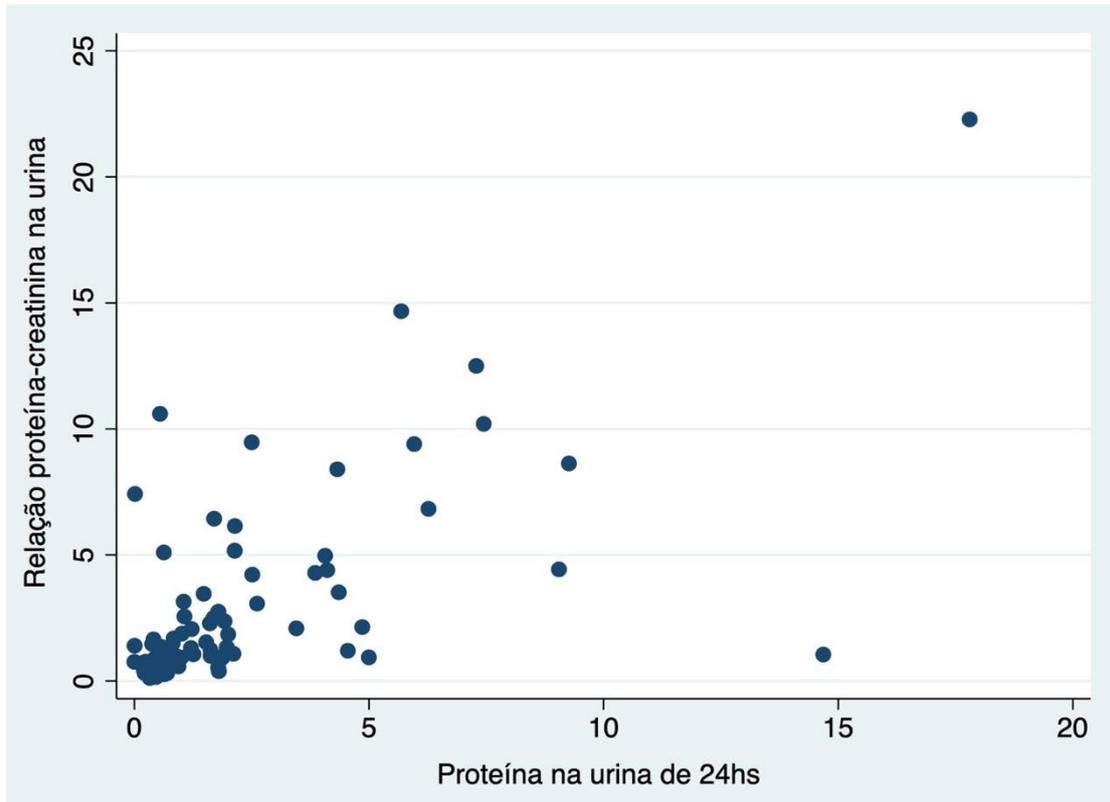
Idade gestacional [média (DP)]	34,2 (3,5)
Comorbidades [n (%)]	
Presentes	30 (28,6)
Ausentes	75 (71,4)
RPC na urina (g/mmol) [média (DP)]	2,4 (3,4)
Proteinúria 24h [média (DP)]	1,9 (2,7)
Hiperuricemia [n (%)]	
Ausente	91 (86,7)
Presente	14 (13,3)
Proteinúria maciça [n (%)]	
Ausente	96 (91,4)
Presente	9 (8,6)

\*Valores menores que 105 são devido a dados ausentes; DP, desvio padrão; IMC, índice de massa corporal; RPC, relação proteína/creatinina na urina

Fonte: Dados da pesquisa (2023)

A figura 2 apresenta a correlação entre os valores de proteinúria em 24 horas e RCPu. Os resultados demonstram uma correlação positiva e significativa entre RCPu e proteinúria de 24 horas ( $r = 0,746$ ;  $p < 0,001$ ).

**Figura 1** -Valores individuais de proteinúria 24 horas *versus* RCP na urina



\*Correlação de Pearson = 0,746 ( $p < 0,001$ )

Fonte: Dados da pesquisa (2023)

Com o valor de referência laboratorial de RPCu fixada em 0,3g/mmol, conforme sugerido pelas diretrizes (RBEHG, ISSHP), o VPP de proteinúria significativa foi de 96% e a sensibilidade de 89%, e o VPN e a especificidade de 0%. Foram encontrados 6 casos falso-positivos e 11 casos falso-negativos. (Tabela 2).

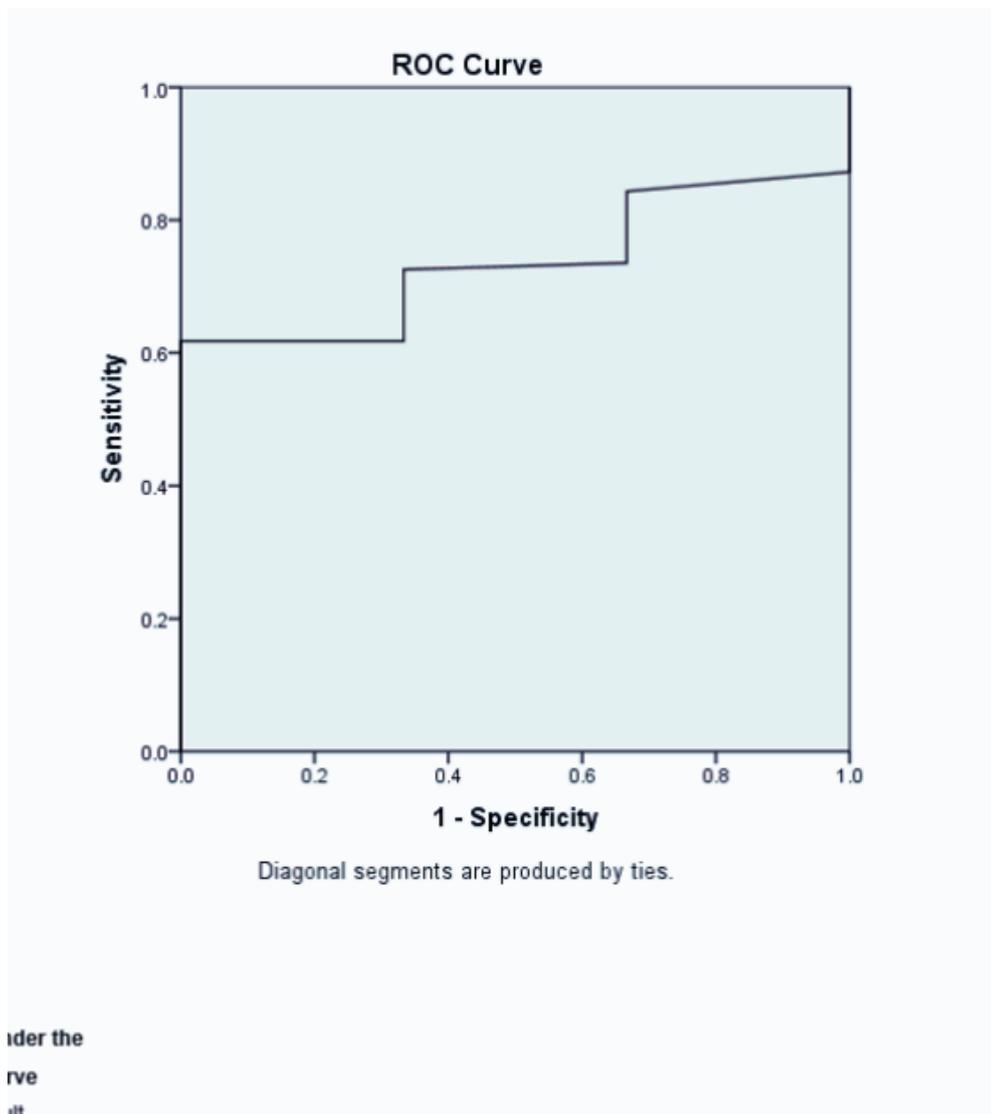
**Tabela 2.** Avaliação da acurácia entre a RPC na urina com a proteinúria 24h em diferentes pontos de corte (n=105)

RPCu	Sensibilidade (95% CI)	Especificidade (95% CI)	VPP (95% CI)	VPN (95% CI)
0,20	96% (93-100%)	0% (0-0%)	94% (89-98%)	0% (0-0%)
0,30	89% (82-94%)	0% (0-0%)	96% (88-98%)	0% (0-0%)
0,33	82% (75-90%)	16% (9-23%)	94% (89-98%)	5% (1-9%)
0,52	70% (62-79%)	33% (24-42%)	94% (90-98%)	6% (1-11%)
<b>0,82</b>	<b>61% (52-71%)</b>	<b>66% (57-75%)</b>	<b>96% (93-100%)</b>	<b>9% (3-15%)</b>

RPCu, relação proteína/creatinina na urina; IC, intervalo de confiança; VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo.

A área sob a curva ROC é uma representação gráfica que ilustra o desempenho diagnóstico de um sistema classificador à medida que o limiar de discriminação varia. A curva ROC é criada ao traçar a taxa de verdadeiros positivos (Sensibilidade) em função da taxa de falsos positivos (1 - Especificidade). Em relação a área sob a curva ROC entre proteinúria de 24 horas versus RCP na urina, encontrou-se algumas informações relevantes: A relação proteína/creatinina na urina tem sido usada em vez da proteinúria de 24 horas para o acompanhamento de doenças glomerulares, considerando as vantagens de coleta e o baixo custo. A área sob a curva foi de 0,735 (Figura 3).

**Figura 2** -Área de curva ROC entre proteinúria 24 horas *versus* RCP na urina



Fonte: Dados da pesquisa (2023)

Na figura 4 mostrou-se as correlações de Spearman. Nota-se que o coeficiente de correlação entre P24 e RPC é 0.746, indicando uma forte correlação positiva. Isso significa que, à medida que os valores de P24 aumentam, os valores de RPC também tendem a aumentar. Os valores de significância (bicaudal) são 0.001, mostrando que as correlações são estatisticamente significativas no nível de 0.01. O tamanho da amostra (N) para ambas as variáveis é 105.

**Figura 3-** Correlações

Correlations			P24	RPC
Spearman's rho	P24	Correlation Coefficient	1.000	.746**
		Sig. (2-tailed)	.	.000
		N	105	105
	RPC	Correlation Coefficient	.746**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.
		N	105	105

\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

\* Chart Builder.

```
GGRAPH
  /GRAPHDATASET NAME="graphdataset" VARIABLES=P24 MISSING=LISTWISE REPORTMISSING=NO
  /GRAPHSPEC SOURCE=INLINE.
BEGIN GPL
  SOURCE: s=userSource(id("graphdataset"))
  DATA: P24=col(source(s), name("P24"))
  GUIDE: axis(dim(1), label("P24"))
  GUIDE: axis(dim(2), label("Frequency"))
  ELEMENT: interval(position(summary.count(bin.rect(P24))), shape.interior(shape.square))
```

Fonte: Dados da pesquisa (2023)

A distribuição das complicações maternas de acordo com a presença de proteinúria maciça é demonstrada na Tabela 3. Aproximadamente 9,7% e 13,3% das mulheres com proteinúria maciça apresentavam hipertensão severa e plaquetopenia, respectivamente.

Nenhuma mulher com proteinúria apresentou disfunção renal. Não houve diferença significativa na presença de proteinúria maciça em nenhuma das complicações maternas ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 3** -Complicações maternas de acordo com a presença de proteinúria maciça

Complicação materna	Proteinúria maciça - n (%)	Valor de p*
---------------------	----------------------------	-------------

	Ausente	Presente	
<b>Hipertensão severa</b>			
Não	40 (93,0)	3 (7,0)	
Sim	56 (90,3)	6 (9,7)	0,627
<b>Plaquetopenia</b>			
Não	76 (92,7)	6 (7,3)	
Sim	20 (87,0)	3 (13,0)	0,386
<b>Disfunção renal</b>			
Não	86 (90,5)	9 (4,5)	
Sim	6 (100,0)	0 (0,0)	0,430
<b>TGO</b>			
< 40	81 (91,0)	8 (9,0)	
≥ 40	10 (90,9)	1 (9,1)	0,991
<b>TGP</b>			
< 40	76 (91,6)	7 (7,4)	
≥ 40	15 (88,2)	2 (11,8)	0,662

\*Teste do Qui-quadrado.

A Tabela 4 apresenta as complicações neonatais de acordo com a proteinúria maciça. Em torno de 10,5% e 12,2% dos bebês cujas mães apresentaram proteinúria maciça foram internados na UTI e apresentaram baixo peso ao nascer. O escore Apgar em 5 minutos foi maior que 7 em 9,7% dos bebês cujas mães apresentaram proteinúria maciça, e a restrição no crescimento foi presente em 6,1%. As complicações neonatais não foram significativamente afetadas pela proteinúria maciça materna ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 4** - Complicações neonatais de acordo com a presença de proteinúria maciça materna

Complicação neonatal	Proteinúria maciça - n (%)		Valor de p*
	Ausente	Presente	
Internação na UTI			
Não	44 (93,6)	3 (6,4)	0,454
Sim	51 (89,5)	6 (10,5)	
Baixo peso ao nascer			
Não	49 (94,2)	3 (5,8)	0,254
Sim	43 (87,8)	6 (12,2)	
Escore Apgar 5 min			
< 7	8 (100,0)	0 (0,0)	0,357
≥ 7	84 (90,3)	9 (9,7)	
Restrição no crescimento			
Não	64 (90,1)	7 (9,8)	0,521
Sim	31 (93,9)	2 (6,1)	

\*Teste do Qui-quadrado; UTI, unidade de terapia intensiva.

## 7 DISCUSSÃO

A pré-eclâmpsia é uma doença de origem multifatorial e de acometimento multissistêmico. Sabe-se que o atraso no seu diagnóstico está relacionado com piores desfechos maternos e conseqüentemente fetais [37]. Protocolos nacionais e internacionais têm priorizado o exame relação proteína-creatinina como uma opção mais rápida e com alta acurácia para a avaliação da proteinúria em paciente com quadro hipertensivo e suspeita de pré-eclâmpsia com o valor de corte de 0,30g /mmol no lugar no exame de avaliação da proteinúria de 24h, que é um exame de difícil realização e frequentemente com resultados pouco acurados[7].

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a acurácia do exame relação proteína-creatinina como diagnóstico, em um valor de corte de 0,3g/mmol para confirmar a presença de proteinúria significativa, considerada como valores  $\geq 300$  mg/24h, em pacientes com quadro hipertensivo após as 20 semanas de gestação. Protocolos internacionais têm priorizado a relação proteína/creatinina para determinação da presença ou não de proteinúria em pacientes com quadro hipertensivo. O exame apresenta uma alta acurácia em relação a proteinúria de 24h e com obtenção do resultado de forma rápida, resultando em avaliação rápida e eficaz nas pacientes com quadro hipertensivo [7].

Os achados do estudo sugerem achar uma correlação positiva ( $r = 0,746$ ;  $p < 0,01$ ) entre a RPCu e a 24H, e foi obtido um AUC de 0,735. Os resultados do estudo indicam uma correlação positiva significativa entre a RPCu e a 24H, com um coeficiente de correlação  $R^2$  de 0,746 e um valor-p ( $p$ ) menor que 0,01. Isso sugere que, à medida que a RPCu aumenta, a 24H também tende a aumentar. É importante considerar esses resultados ao interpretar os achados do estudo.

Para o valor de corte nacionalmente e internacionalmente proposto de 0,3g/mmol, foi encontrado o VPP de proteinúria significativa foi de 96% e a sensibilidade de 89%. Isso significa que o teste foi capaz de identificar corretamente a proteinúria significativa em 96% dos casos e detectou corretamente a condição em 89% dos indivíduos que realmente a tinham.

Um valor mais balanceado seria para o valor de corte de 0,82 g/mmol, o qual impactou em uma sensibilidade (61%), mas em uma especificidade ligeiramente maior

(66%) quando comparado com o limiar sugerido de 0,30g/mmol. Isso indica um equilíbrio entre a capacidade do teste de identificar corretamente os verdadeiros positivos (sensibilidade) e os verdadeiros negativos (especificidade).

O exame RPCu pode ser influenciado por diversos fatores que influenciam a creatinina urinária, que é o denominador da relação, sendo que pacientes muito novos e população pediátrica, baixo índice de massa muscular por exemplo, podem superestimar a mensuração de proteinúria, ao passo que pacientes com alto índice de massa muscular e algumas populações, como afro-americana, vão apresentar uma maior excreção de creatinina urinária, podendo subestimar o valor de proteinúria do exame. Por exemplo, em pacientes muito jovens e na população pediátrica, ou em indivíduos com baixo índice de massa muscular, a excreção de creatinina pode ser menor. Isso pode levar a uma superestimação da proteinúria quando medida pela RPCu. Por outro lado, em pacientes com alto índice de massa muscular e em algumas populações, como a afro-americana, pode haver uma maior excreção de creatinina urinária. Isso pode resultar em uma subestimação do valor da proteinúria quando medida pela RPCu. Portanto, é importante levar em consideração esses fatores ao interpretar os resultados do exame RPCu. [35].

A relação é calculada com um valor presumido de 1000 mg de creatinina urinária ao dia, porém diversos estudos demonstraram populações com função renal estável, sem comorbidades, que apresentavam uma creatinina urinária basal em maior quantidade. Fatores que influenciam na constância da excreção de proteína urinária também podem influenciar na acurácia da RPCU, como atividade física, estase vesical secundária a mecanismos adaptativos da gestação, variação da posição durante o dia, presença de glomerulopatias e infecções do trato urinário. Valores de proteinúria maciça, acima de 4-6g ao dia também tem demonstrado como um fator que influencia na diminuição da acurácia da RPCu[35].

Estabelecer um valor de corte quantitativo para um teste diagnóstico deve se levar em consideração valores adequados de sensibilidade e especificidade. Considerando os nossos resultados, o valor de corte de 0,3 g/mmol apresentou uma sensibilidade de 89%, porém 0% de especificidade, sendo encontrados 6 casos de falso positivos e 11 casos de falso negativos. Falsos positivos são casos em que o teste indica a presença de uma condição que na verdade não está presente. Falsos

negativos, por outro lado, são casos em que o teste indica a ausência de uma condição que na verdade está presente. Esses resultados sugerem que, embora o valor de corte de 0,3 g/mmol seja eficaz na identificação de verdadeiros positivos (alta sensibilidade), ele pode não ser adequado para descartar a condição em indivíduos que realmente não a têm (baixa especificidade). Isso destaca a importância de considerar tanto a sensibilidade quanto a especificidade ao estabelecer um valor de corte para um teste diagnóstico.

O presente estudo apresentou algumas limitações, relacionadas ao caráter retrospectivo e ter uma taxa de inclusão baixa, já que era necessário a presença de ambos os exames para inclusão na amostra analisada, o que já demonstra uma priorização da utilização do exame RPCu frente a P24h na prática diária, e a exclusão de pacientes com fatores que pudessem impactar em uma irregularidade da excreção de proteinúria diária, como comorbidades prévias, lesões renais e infecções. Além de ter sido um estudo monocêntrico em um centro terciário de atendimento.

Foi avaliado também a associação da proteinúria maciça com piores desfechos materno-fetais. Foi considerado proteinúria maciça as pacientes que apresentaram valores maiores ou iguais a 5000 mg de proteína no exame proteinúria de 24h, que esteve presente em 9% das pacientes que preencheram todos os critérios de inclusão do estudo. Eventos adversos maternos como hipertensão severa, e presença de alterações hepáticas, alteração de função renal e plaquetopenia não apresentou diferença significativa nas pacientes com proteinúria maciça. Em relação aos eventos adversos fetais, foi analisado a presença de internação em UTI neonatal, Apgar menor que 7 no 5º minuto, baixo peso ao nascer e restrição de crescimento uterino.

É controverso na literatura se a presença de proteinúria pode prever a presença de eventos adversos ou não. Alguns estudos sugerem que proteinúrias acima de 5-10g em 24h podem estar relacionadas com piores desfechos materno-fetais, como hipertensão severa, RCIU, insuficiência renal, fetos pequenos para a idade gestacional e aumento da taxa de internação em UTI neonatal[38].No entanto, é importante notar que esses estudos podem variar em termos de design, população estudada, definições de desfechos e ajustes para possíveis fatores de confusão. Portanto, embora essas associações possam ser observadas em alguns estudos, elas podem não ser consistentes em toda a literatura.

Protocolos recentes como da Rede Brasileira de estudos sobre hipertensão na gestação (RBEHG) e protocolos internacionais como da sociedade internacional de estudos sobre hipertensão na gestação (ISSHP) expõem que a proteinúria confere um risco menor a eventos adversos na gestação e não deve ser utilizado como um sinal de gravidade e, isoladamente, como tomada de decisão em pacientes com pré-eclâmpsia. Informação corroborada pelo estudo multicêntrico PIERS (*Pre-eclampsia Integrated Estimate of Risk*), que demonstrou que nem a RPCu nem a P24h teve um valor preditivo para desfechos perinatais. Essas descobertas destacam a importância de uma avaliação clínica completa e individualizada na gestão da pré-eclâmpsia, levando em consideração uma variedade de fatores clínicos e laboratoriais, em vez de confiar apenas na proteinúria. Isso também ressalta a necessidade de mais pesquisas para identificar os melhores indicadores de risco para eventos adversos na gestação.

O estudo inferiu uma avaliação local sobre a acurácia da RPCu em diferentes pontos de corte como a Sensibilidade (95% CI); Especificidade (95% CI); VPP (95% CI) e VPN (95% CI) e associação da proteinúria com desfechos materno-fetais desfavoráveis. O estudo foi retrospectivo e com uma amostragem pequena devido a apenas pacientes que realizaram ambos os exames foram incluídos, fatores que podem contribuir para os resultados encontrados. A precisão da curva ROC é limitada por uma amostragem pequena. Um estudo prospectivo com uma amostragem maior seria uma sugestão para encontrar melhores valores de acurácia do que os que foram encontrados.

## **8 CONCLUSÃO**

Em conclusão, este estudo fornece uma análise detalhada da acurácia do exame de relação proteína/creatinina urinária (RPCu) no diagnóstico de proteinúria

significativa em pacientes com pré-eclâmpsia. Embora a RPCu seja um exame rápido e de alta acurácia, os resultados sugerem que seu poder preditivo pode ser limitado, especialmente quando consideramos a influência de diversos fatores na creatinina urinária.

Além disso, embora o valor de corte proposto de 0,3g/mmol tenha demonstrado alta sensibilidade, sua especificidade foi baixa, resultando em uma alta taxa de falsos positivos. Um valor de corte mais equilibrado de 0,82 g/mmol apresentou um equilíbrio melhor entre sensibilidade e especificidade. No entanto, o estudo também destaca a necessidade de considerar outros fatores clínicos e laboratoriais no diagnóstico e manejo da pré-eclâmpsia.

Foi encontrado uma correlação positiva ( $r = 0,746$ ;  $p < 0,01$ ) entre a RPCu e a 24h, e foi obtido um AUC de 0,735, sendo estes valores inferiores aos encontrados atualmente na literatura. Para o valor de corte usual de 0,3g /mmol, foi encontrado 89% de sensibilidade, porém 0% de especificidade. O valor mais balanceado encontrado foi de 0,82g/ mmol, apresentando 61% de sensibilidade e 66% de especificidade. Não foram encontradas diferenças significativas entre proteinúria maciça e piores desfechos materno-fetais.

Estudos futuros são necessários para confirmar esses achados e explorar ainda mais o papel da RPCu no contexto da pré-eclâmpsia, possivelmente com uma abordagem prospectiva e uma amostra maior, são necessários para confirmar esses achados e explorar ainda mais o papel da RPCu no contexto da pré-eclâmpsia

## 9 REFERÊNCIAS

1. Peraçoli JC, Ramos JGL, Sass N, Martins-Costa SH, de Oliveira LG, Costa ML, Cunha Filho EV, Korkes HA, de Sousa FLP, Mesquita MRS, Borges VTM, Corrêa Jr MD, Araujo ACPF, Zaoneta AM, Freire CHE, Poli-de-Figueiredo CE, Rocha Filho

- EAP, Cavalli RC. Pré-eclâmpsia/eclâmpsia – Protocolo no. 01 -Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão e Gravidez (RBEHG), 2020.
2. Korkes HA, Sousa FL, Cunha Filho EV, Sass N. Hipertensão arterial crônica e gravidez. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO - Obstetrícia, no. 40/ Comissão Nacional Especializada em Hipertensão na Gestação).
  3. Sheehy, S., Aparicio, H. J., Xu, N., Bertrand, K. A., Robles, Y. P., Lioutas, V. A., ... & Palmer, J. R. (2023). Hypertensive disorders of pregnancy and risk of stroke in US Black women. *NEJM Evidence*, 2(10), EVIDoA2300058.
  4. Pacagnella RC, Cecatti JG, Parpinelli MA, Sousa MH, Haddad SM, Costa ML, Souza JP, Pattinson RC; Brazilian Network for the Surveillance of Severe Maternal Morbidity study group. Delays in receiving obstetric care and poor maternal outcomes: results from a national multicentre cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 May 5;14:159. doi: 10.1186/1471-2393-14-159. PMID: 24886330; PMCID: PMC4016777.
  5. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London: RCOG Press; 2010 Aug. (NICE Clinical Guidelines, No. 107.)
  6. Brown, M. A., Magee, L. A., Kenny, L. C., Karumanchi, S. A., McCarthy, F. P., Saito, S., ... & Ishaku, S. (2018). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*, 72(1), 24-43.
  7. HC, Cheung; KY, Leung; CH, Choi. Diagnostic accuracy of spot urine protein-to-creatinine ratio for proteinuria and its association with adverse pregnant patients with pre-eclampsia. *Hong kong Medical Journal*, [S. I.], p. 249-55, 6 maio 2016.
  8. Jauniaux, E., Hempstock, J., Teng, C., Battaglia, F. C., & Burton, G. J. (2005). Polyol concentrations in the fluid compartments of the human conceptus during the first trimester of pregnancy: maintenance of redox potential in a low oxygen environment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(2), 1171-1175.
  9. Cianfrani, T. (1960). *A short history of obstetrics and gynecology*. Thomas.
  10. McMillen S. Eclampsia. In: Kiple KF, editor. *The Cambridge historical dictionary of disease*. New York, NY: Cambridge University Press; 2003. pp. 110–112.
  11. Bhatia, A. K., Temkin, A., Drachman, R. J., & Eiserike, H. (1971). Generalized hylleraas calculation of positron-hydrogen scattering. *Physical Review A*, 3(4), 1328.
  12. Funai, E. F., Friedlander, Y., Paltiel, O., Tiram, E., Xue, X., Deutsch, L., & Harlap, S. (2005). Long-term mortality after preeclampsia. *Epidemiology*, 206-215.
  13. Bernstein, P. S., & Merkatz, I. R. (2010). A life course perspective on women's reproductive health and the outcome of pregnancy. *Journal of Women's Health*, 19(3), 555-560.
  14. Admati, I., Skarbianskis, N., Hochgerner, H., Ophir, O., Weiner, Z., Yagel, S., ... & Zeisel, A. (2023). Two distinct molecular faces of preeclampsia revealed by single-cell transcriptomics. *Med*, 4(10), 687-709.
  15. Lachmeijer, A. M., Dekker, G. A., Pals, G., Aarnoudse, J. G., ten Kate, L. P., & Arngrímsson, R. (2002). Searching for preeclampsia genes: the current position. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 105(2), 94-113.

16. Sawano A, Iwai S, Sakurai Y, Ito M, Shitara K, Nakahata T, Shibuya M. Flt-1, vascular endothelial growth factor receptor 1, is a novel cell surface marker for the lineage of monocyte-macrophages in humans. *Blood*. 2001 Feb 1;97(3):785-91. doi: 10.1182/blood.v97.3.785. PMID: 11157498
17. Woo Kinshella ML, Sarr C, Sandhu A, et al. Calcium for pre-eclampsia prevention: A systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2022 Oct;129(11):1833-1843. DOI: 10.1111/1471-0528.17222. PMID: 35596262.
18. Zera CA, Seely EW, Wilkins-Haug LE, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Sep;211(3):247.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.020. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24631439.
19. Zilberman Sharon, N., Maymon, R., Melcer, Y., & Jauniaux, E. (2020). Obstetric outcomes of twin pregnancies presenting with a complete hydatidiform mole and coexistent normal fetus: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 127(12), 1450-1457.
20. Stepan, H., Herraiz, I., Schlembach, D., Verlohren, S., Brennecke, S., Chantraine, F., ... & Galindo, A. (2015). Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 45(3), 241
21. Tranquilli, A. L. (2013). Introduction to ISSHP new classification of preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, 3(2), 58-59.
22. Sulaiman, B., Isah, A. Y., Abdullahi, H. I., Adewole, N., Opadiran, O. R., Suleiman, U., ... & Ekele, B. A. (2022). Umbilical and middle cerebral arteries Doppler velocimetry in early and late onset pre-eclampsia. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 11(2), 338-343.
23. Salam R. A., Das, J. K., Ali, A., Bhuamik, S., and Lassi, Z.S. (2015). Diagnosis and management of preeclampsia in community settings in low and middle-income countries. *Journal of Family Med Prim Care*, 4(4), 501–506.
24. Shi, J. W., Lai, Z. Z., Yang, H. L., Yang, S. L., Wang, C. J., Ao, D., ... & Li, M. Q. (2020). Collagen at the maternal-fetal interface in human pregnancy. *International Journal of Biological Sciences*, 16(12), 2220.
25. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e26-e50.
26. Berthet A, Bartolo S, Subtil D, Clouqueur E, Garabedian C, Azais H. Spot urine protein-to-creatinine ratio as a diagnostic test in pre-eclampsia: A gold standard? *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Apr;149(1):76-81. doi: 10.1002/ijgo.13094. Epub 2020 Feb 3. PMID: 31869445.
27. Roy C, Saussine C, Jahn C, Le Bras Y, Steichen G, Delepaul B, Campos M, Chambron J, Jacqmin D. Fast imaging MR assessment of ureterohydronephrosis during pregnancy. *Magn Reson Imaging*. 1995;13(6):767-72. doi: 10.1016/0730-725x(95)00036-g. PMID: 8544647.

28. Mustafa R, Ahmed S, Gupta A, Venuto RC. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *J Pregnancy*. 2012;2012:105918. doi: 10.1155/2012/105918. Epub 2012 May 23. PMID: 22685661; PMCID: PMC3366228.
29. Moran P, Baylis PH, Lindheimer MD, Davison JM. Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Mar;14(3):648-52. doi: 10.1097/01.asn.0000051724.66235.e0. PMID: 12595500.
30. Von Dadelszen, P., Payne, B., Li, J., Ansermino, J. M., Pipkin, F. B., Côté, A. M., ... & Magee, L. A. (2011). Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *The Lancet*, 377(9761), 219-227.
31. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M, et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol*. 2001;55:436.
32. -447.Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, et al. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ Health Perspect*. 2005;113(2):192–200.
33. Kamińska, J., Dymicka-Piekarska, V., Tomaszewska, J., Matowicka-Karna, J., & Koper-Lenkiewicz, O. M. (2020). Diagnostic utility of protein to creatinine ratio (P/C ratio) in spot urine sample within routine clinical practice. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 57(5), 345-364.
34. Taylor EN, Curhan GC. Differences in 24-hour urine composition between black and white women. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Feb;18(2):654-9. doi: 10.1681/ASN.2006080854. Epub 2007 Jan 10. PMID: 17215441.
35. 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;62(5):406–410
36. Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol*. 2010 Feb;115(2 Pt 1):365-375. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181cb9644. PMID: 20093912.
37. Ye, C., Ruan, Y., Zou, L., Li, G., Li, C., Chen, Y., ... Zhang, W. (2014). The 2011 Survey on Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) in China: Prevalence, Risk Factors, Complications, Pregnancy and Perinatal Outcomes. *PLoS ONE*, 9(6), e100180.
38. Kobayashi S, Amano H, Terawaki H, Ogura M, Kawaguchi Y, Yokoo T. Spot urine protein/creatinine ratio as a reliable estimate of 24-hour proteinuria in patients with immunoglobulin A nephropathy, but not membranous nephropathy. *BMC Nephrology*. 2019 Aug 6;20(1).
39. Peraçoli, J. C., Ramos, J. G. L., Sass, N., Martins-Costa, S. H., de Oliveira, L. G., Costa, M. L. & Cavalli, R. C. (2020). Pré-eclâmpsia/eclâmpsia—Protocolo no. 01. *Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão e Gravidez (RBEHG)*.

## APÊNDICE A -TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS

Eu, Giórgio Conte Tondello, abaixo assinado, pesquisador principal do projeto: “VALORES DO EXAME PROTEÍNA-CREATININA RELACIONADO COM PROTEINÚRIA E SUA ASSOCIAÇÃO COM PIORES DESFECHOS MATERNO-FETAIS EM PACIENTE COM PRÉ-ECLÂMPSIA”, me comprometo a manter a confidencialidade e sigilo sobre os dados coletados nos arquivos da MATERNIDADE DARCY VARGAS bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Resolução 466/2012 da Comissão Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

Informo que os dados a serem coletados dizem respeito a prontuários de pacientes nascidos vivos ocorridos entre as datas de outubro à dezembro de 2020, conforme projeto anexado.

Joinville, 14 de julho de 2020

**APÊNDICE B – MODELO DE SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO  
CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**MODELO DE SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E  
ESCLARECIDO**

Eu, Giórgio Conte Tondello, pesquisador responsável pelo projeto "VALORES DO EXAME PROTEÍNA-CREATININA RELACIONADO COM PROTEINURIA E SUA ASSOCIAÇÃO COM PIORES DESFECHOS MATERNO-FETAIS EM PACIENTE COM PRÉ-ECLÂMPZIA ", solicito perante este Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa da utilização do TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO para realização deste projeto tendo em vista que o mesmo utilizará somente (dados secundários obtidos a partir do estudo de material já coletado, revisão de prontuários ou outras justificativas).

(Coleta de dados de prontuário de pacientes que realizaram o exame relação proteína-creatinina entre os anos de 2018 e 2019).

Saliento que respeitarei a privacidade e o sigilo tanto dos sujeitos como dos dados confidenciais envolvidos na pesquisa e asseguro que os dados não serão divulgados.

Nestes termos, me comprometo a cumprir todas as diretrizes e normas reguladoras descritas na Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012.

Joinville, 14 de Agosto de 2020

Dr. Giórgio C. Tondello  
Médico  
CRM 25100

Assinatura do Responsável pelo Projeto

Endereço/ telefone/e-mail  
Rua Jaguarana 278 - Centro/Joinville  
47 9376-6495  
giorgio.conte.tondello@netnet.com.br

**APÊNDICE C- PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**



HOSPITAL REGIONAL HANS  
DIETER SCHMIDT/SES/SC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** VALORES DO EXAME PROTEINA-CREATININA RELACIONADO COM PROTEINURIA E SUA ASSOCIAÇÃO COM PIORES DESFECHOS MATERNO-FETAIS EM PACIENTE COM PRÉ-ECLÂMPZIA

**Pesquisador:** GIORGIO CONTE TONDELLO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 37304620.7.0000.5363

**Instituição Proponente:** SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.365.113

#### Apresentação do Projeto:

A pré-eclâmpsia é definida como o aparecimento de alterações pressóricas associadas ou não a proteinúria em gestantes previamente normotensas após a 20ª semana de gestação. Está presente em 5% de todas as gestações e representa a maior causa de morbimortalidade materna e fetal [1].

As principais morbidades maternas estão relacionadas com insuficiência renal, acidente vascular cerebral, edema agudo de pulmão, coagulopatia e insuficiência hepática. As complicações fetais e neonatais são resultados decorrentes principalmente de insuficiência placentária e da freqüente necessidade de antecipação do parto, promovendo altas taxas de morbimortalidade perinatal [1].

Um dos maiores desafios para promoção da prevenção da pré-eclâmpsia é a falta de uma determinação exata de sua etiologia, que sugere uma origem multifatorial, passando por fatores genéticos, imunológicos, placentários e mais recentemente bacterianos [1,8,10]. O diagnóstico de pré-eclâmpsia é estabelecido com

**Endereço:** Rua Xavier ARP, S/N  
**Bairro:** Boa Vista **CEP:** 89.227-680  
**UF:** SC **Município:** JOINVILLE  
**Telefone:** (47)3461-5560 **Fax:** (47)3461-5533 **E-mail:** cephrhds@gmail.com



HOSPITAL REGIONAL HANS  
DIETER SCHMIDT/SES/SC



Continuação do Parecer: 4.365.113

a presença de alterações persistentes dos níveis tensionais após a vigésima semana de gestação associada à proteinúria (> 300 miligramas em 24h) ou presença de alterações materno-fetais.[1] O exame para avaliação de proteinúria demanda internação hospitalar, pode causar atraso no diagnóstico da doença e está sujeito a inúmeras variáveis, como a presença de comorbidades maternas, coleta e armazenamento inadequado, levando a resultados imprecisos [2,3,5].

Protocolos internacionais tem avaliado a instituição do exame relação proteína-creatinina em valores de corte acima de 0,3 mg em amostra isolada de urina como uma alternativa à proteinúria de 24h, devido a ser um exame de fácil realização, sem necessidade de internação hospitalar e de rápida análise, resultando em um diagnóstico precoce ou exclusão da doença [5,7,9].

A sensibilidade e especificidade do uPCR ( Exame relação proteína-creatinina) em diferentes pontos de corte foram analisadas pela curva ROC

(Operating Operating Features). Para a análise do desfecho secundário, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney para determinar a diferença no nível

de proteinúria entre os casos com ou sem desfecho adverso na gravidez. O desfecho primário é a associação do exame proteína-creatinina com proteinúria em pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpsia. E o desfecho secundário é associação de piores desfechos materno-fetais com proteinúria maciça.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### **3.1 GERAL**

Avaliar os valores de relação proteína-creatinina relacionados à proteinúria (> 300 mg em 24h) em pacientes com pré-eclâmpsia e sua associação com piores desfechos materno-fetais.

##### **3.2 ESPECÍFICO**

3.2.1 Avaliar acurácia do exame proteína-creatinina no diagnóstico de pré-eclâmpsia.

3.2.2 Correlacionar proteinúria maciça com aumento da morbidade materno-fetal.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Inerentes ao processo de coleta. Sem exposição ou riscos diretos a pacientes. Não haverá exposição de informações pessoais de nenhuma pacientes. Menor número de pacientes com

<b>Endereço:</b> Rua Xavier ARP, S/N	
<b>Bairro:</b> Boa Vista	<b>CEP:</b> 89.227-680
<b>UF:</b> SC	<b>Município:</b> JOINVILLE
<b>Telefone:</b> (47)3461-5560	<b>Fax:</b> (47)3461-5533 <b>E-mail:</b> cephrhds@gmail.com



HOSPITAL REGIONAL HANS  
DIETER SCHMIDT/SES/SC



Continuação do Parecer: 4.365.113

necessidade de internação para realizar exames.

Menor custo de internação e cuidados para as pacientes que realizarem o exame proteína-creatinina ambulatorial.

Agilidade no resultado do exame (2 à 4h) ao invés de 36h à 48h do exame proteinúria de 24h. Diagnóstico mais precoce com intervenção mais

adequada em um curto intervalo de tempo em comparação com o exame proteinúria de 24h.

Termo de uso de dados juntamente com a dispensa de termo de consentimento livre e esclarecido.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto de pesquisa tem relevância para avaliar a associação de piores desfechos materno-fetais com proteinúria maciça, exame realizado rotineiramente no cuidado pré-natal do ambulatório de alto risco da MDV e que pode trazer melhorias para o serviço e cuidado pré-natal.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

folha de rosto - ok

dispensa de TCEL - ok

termo de uso de prontuário e confidencialidade - ok

**Recomendações:**

Pesquisador responsável incluiu o que foi solicitado na relatoria anterior (descrição dos riscos e benefícios e inclusão do termo de consentimento livre e esclarecido).

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

De acordo com o parecer do Relator.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1603610.pdf	08/10/2020 14:05:39		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa.pdf	08/10/2020 14:05:18	GIORGIO CONTE TONDELLO	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	02/09/2020	GIORGIO CONTE	Aceito

Endereço: Rua Xavier ARP, S/N

Bairro: Boa Vista

CEP: 89.227-680

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3461-5560

Fax: (47)3461-5533

E-mail: cephrhds@gmail.com



HOSPITAL REGIONAL HANS  
DIETER SCHMIDT/SES/SC



Continuação do Parecer: 4.365.113

Cronograma	Cronograma.docx	10:48:18	TONDELLO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	02/09/2020 10:47:20	GIORGIO CONTE TONDELLO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo.pdf	02/09/2020 10:44:52	GIORGIO CONTE TONDELLO	Aceito
Folha de Rosto	SCN_0114.pdf	02/09/2020 10:36:02	GIORGIO CONTE TONDELLO	Aceito
Outros	Exequibilidade.pdf	30/07/2020 08:38:29	GIORGIO CONTE TONDELLO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

JOINVILLE, 27 de Outubro de 2020

---

**Assinado por:**  
**Jaqueline Barp**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Xavier ARP, S/N  
**Bairro:** Boa Vista **CEP:** 89.227-680  
**UF:** SC **Município:** JOINVILLE  
**Telefone:** (47)3461-5560 **Fax:** (47)3461-5533 **E-mail:** cephrhds@gmail.com

### Termo de Autorização para Publicação de Teses e Dissertações

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação, autorizo a Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) a disponibilizar em ambiente digital institucional, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/IBICT) e/ou outras bases de dados científicas, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o texto integral da obra abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data 28/02/2024.

1. Identificação do material bibliográfico: ( ) Tese (x) Dissertação ( ) Trabalho de Conclusão

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Autor: Giórgio Conte Tondello

Orientador: Jean Carl Silva

Data de Defesa: 06/02/2024

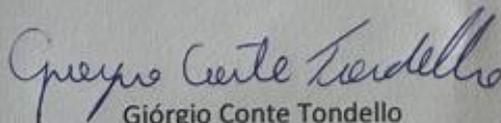
Título: Acurácia do exame proteína creatinina em relação à proteinúria de 24h para o diagnóstico de pré-eclâmpsia e a associação da proteinúria com piores desfechos materno-fetais.

Instituição de Defesa: Universidade da Região de Joinville

3. Informação de acesso ao documento:

Pode ser liberado para publicação integral (x) Sim ( ) Não

Havendo concordância com a publicação eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese, dissertação ou relatório técnico.



Giórgio Conte Tondello

Assinatura do autor

28/02/2024 – Joinville/SC

Local/Data