

Uso da Microalbuminúria em Amostras Urinárias Aleatórias para o Rastreamento de Pré-eclâmpsia em Grávidas Diabéticas

Use of Microalbuminuria in Random Urine Samples to Screen Diabetic Pregnant Women for Preeclampsia

Victor Hugo Saucedo Sanchez, Anna Maria Bertini, Wladimir Correa Taborda, Rosy Ane Araujo Barros, Cristiane Cadore Hagemann

RESUMO

Objetivo: *avaliar o desempenho da dosagem de microalbuminúria como método para rastreamento de pré-eclâmpsia*

Métodos: *estudo prospectivo longitudinal no qual foram incluídas 45 grávidas diabéticas. Foi quantificada a microalbuminúria em três períodos distintos da gravidez: antes da 18ª semana, entre a 18ª e a 24ª semana e entre a 32ª e a 36ª semana de gravidez. Todas as pacientes freqüentaram o pré-natal entre janeiro de 2000 e dezembro de 2001. O ensaio de microalbuminúria/creatinina é método quantitativo para medir baixas concentrações de albumina, creatinina e a relação albumina/creatinina na urina. Como critério indicativo de dano renal incipiente e risco para pré-eclâmpsia foi empregada a relação albumina/creatinina maior que 16 mg/g. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da relação albumina/creatinina foram calculados para prever a ocorrência ou ausência de pré-eclâmpsia.*

Resultados: *do total de pacientes, 17% apresentaram pré-eclâmpsia. A sensibilidade da relação albumina/creatinina foi crescente de 12,5% com 18 semanas para 25% entre 18 e 24 semanas e 87% após a 32ª semana. Em contraste, a especificidade teve valor decrescente de 97 para 89 e 83%, respectivamente. O valor preditivo positivo foi relativamente baixo, com valores de 50, 33 e 53% nos três diferentes períodos de avaliação. De outro modo, o valor preditivo negativo foi elevado nas três faixas de idade gestacional, com valores de 83, 84 e 96%.*

Conclusões: *a quantificação aleatória da microalbuminúria pôde prever corretamente a não ocorrência de pré-eclâmpsia em grávidas diabéticas, sendo pouco eficiente para a identificação correta das pacientes que evoluíram com pré-eclâmpsia.*

PALAVRAS-CHAVE: *Microalbuminúria. Diabete melito. Pré-eclâmpsia. Complicações da gravidez.*

Introdução

A nefropatia diabética é complicação crônica do diabetes associada a elevada taxa de mortalidade, sendo uma das principais causas de insuficiência renal crônica em adultos. Está também

associada a elevada morbidade perinatal, particularmente devida ao aumento das taxas de prematuridade, especialmente em decorrência do desenvolvimento de pré-eclâmpsia, que ocorre em 35% a 55% das grávidas diabéticas nefropatas¹.

A microalbuminúria significa a excreção urinária subclínica e anormal de albumina, não detectável por métodos bioquímicos usuais. Definida como aumento anormal da excreção urinária de albumina superior a 30 mg/24 h e inferior a 300 mg/24 h, apresenta fisiopatologia multifatorial que determina maior passagem transcápsular glomerular de albumina, decorrente de lesões estruturais glomerulares ou altera-

Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo

Correspondência:

Victor Hugo Saucedo Sanchez

Av. Sargento Geraldo Santana, 1100, bloco 4, apto 31

04674-000 - São Paulo - SP

Telefone : (11) 5524-8198

e-mail: vhs-sanchez@uol.com.br

ções tubulares, podendo ser influenciada também por fatores genéticos e raciais². A taxa de excreção de albumina é elevada em grávidas normais no terceiro trimestre de gravidez em relação aos dois primeiros trimestres, e, também, em comparação ao estado não gravídico³. Desta forma, a detecção de microalbuminúria durante o primeiro trimestre pode indicar dano renal incipiente em pacientes com elevado risco para complicações hipertensivas. Microalbuminúria persistente indica alta probabilidade de dano à filtração glomerular, sendo de relevância para diagnóstico precoce de nefropatia diabética⁴. A prevalência de microalbuminúria nos diabéticos não insulino dependentes varia entre 8 e 43%. Sua presença se associa a obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia, por mecanismo patogênico comum: a resistência à insulina⁵. Durante a gravidez, poderia atuar, ainda, como teste capaz de prever o desenvolvimento de pré-eclâmpsia⁶. Diversos estudos realizados com grávidas diabéticas nefropatas entre 1981 e 1994 demonstraram que a pré-eclâmpsia complicou mais de um terço das gestações^{7,8}. Da mesma forma, dois estudos demonstraram que a pré-eclâmpsia pode ser tão comum em pacientes com nefropatia incipiente quanto naquelas com nefropatia plenamente instalada. Winocour e Taylor⁹ relataram que três de quatro pacientes com nefropatia incipiente desenvolveram pré-eclâmpsia. Combs et al.¹⁰ observaram que a taxa de pré-eclâmpsia em grávidas diabéticas depende do nível de proteinúria no início da gravidez. A doença hipertensiva ocorreu em 10% das 204 pacientes sem nefropatia que apresentavam microalbuminúria no início da gravidez. Houve desenvolvimento de pré-eclâmpsia em 40% das 45 grávidas que apresentavam nefropatia incipiente e proteinúria entre 190 mg/dia e 499 mg/dia em 47% entre as 62 grávidas nefropatas que revelaram proteinúria superior a 500 mg/dia no início da gravidez. Esta relação entre proteinúria precoce e pré-eclâmpsia persiste mesmo após análise de regressão múltipla e correção para fatores como a paridade, presença de hipertensão crônica ou retinopatia e controle glicêmico. Giordano et al.¹¹ avaliaram 89 pacientes entre a 24^a e a 32^a semana de gravidez, dosando a microalbuminúria e a relação cálcio/creatinina para detecção precoce de pré-eclâmpsia. Observaram que a microalbuminúria apresentou sensibilidade de 16,3%, especificidade de 95%, valor preditivo positivo (VPP) de 25% e negativo (VPN) de 83,8%. Concluíram que a dosagem de microalbuminúria constitui teste diagnóstico com maior acurácia do que a relação cálcio/creatinina, embora as diferenças não tenham sido tão amplas para que se considere este o método de escolha para o rastreamento da pré-eclâmpsia em função de seu baixo

VPP. Resultados similares foram reportados por Baker e Hackett¹².

O objetivo do presente estudo é avaliar o desempenho da dosagem de microalbuminúria como método para rastreamento de pré-eclâmpsia em grávidas diabéticas.

Pacientes e Métodos

O desenho de estudo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UNIFESP, foi do tipo prospectivo longitudinal (coorte) para validação da relação albumina/creatinina como teste de rastreamento para a ocorrência de pré-eclâmpsia em grávidas diabéticas. As pacientes foram submetidas à quantificação da proteinúria de 24 horas na primeira consulta, de modo a excluir grávidas diabéticas com função renal anormal, definida por proteinúria superior a 300 mg/24 h, assim como grávidas com urocultura positiva antes da 18^a semana de gravidez. Foram incluídos 45 grávidas diabéticas que frequentaram o pré-natal no Centro de Diabetes da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) entre janeiro de 2000 e dezembro de 2001.

O diagnóstico de diabetes prévio à gravidez foi estabelecido pela constatação do uso de insulina e/ou hipoglicemiantes orais na primeira consulta de pré-natal. O diagnóstico de diabetes melito foi precedido, em muitos casos, por rastreamento rotineiro realizado durante a assistência pré-natal¹³. O diagnóstico de diabetes gestacional foi definido como intolerância a carboidratos em graus variáveis de gravidade, com início ou primeiro reconhecimento na gravidez¹⁴. Para o diagnóstico de pré-eclâmpsia consideramos os critérios do "National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy"¹⁵.

A incidência de pré-eclâmpsia foi de 17% (oito pacientes) e a prevalência de hipertensão arterial crônica foi de 15% (sete grávidas). As 33 pacientes restantes evoluíram somente com diabetes melito, sem complicações hipertensivas. A idade materna variou entre 19 e 42 anos, com média de 30 anos. Quanto à classificação do diabetes, vinte e duas pacientes (49 %) apresentaram diabetes do tipo II, em doze casos (27%) o diagnóstico foi de diabetes gestacional, sendo as onze pacientes remanescentes (24%) classificadas como diabetes tipo I. Todas as pacientes foram acompanhadas por equipe multidisciplinar visando o controle rigoroso da doença materna. A meta durante o pré-natal foi manter os níveis glicêmicos em valores inferiores a 100 mg/dL durante todo o dia, às custas de dieta e/ou utilização de insulina em regimes variados. As consultas foram agendadas em intervalos

variáveis de acordo com a gravidade de cada caso, mas nunca superiores a três semanas.

Para este estudo, foram obtidas amostras de urina em três momentos distintos durante a evolução da gravidez: a primeira antes da 18ª semana de idade gestacional, a segunda entre a 18ª e a 24ª semana e a terceira entre a 32ª e a 36ª semana. A coleta de urina foi realizada de forma aleatória pela manhã. O valor de 16 mg/g foi estabelecido como limite superior da normalidade da relação albumina/creatinina. A dosagem de microalbuminúria foi quantitativa por meio do aparelho analisador DCA 2000 (Bayer), adequado para medir baixas concentrações de albumina, creatinina e da relação albumina/creatinina na urina. O método foi desenvolvido para uso em laboratórios descentralizados, utilizando amostras de uma noite ou de tempo determinado e para quando se precisa dos resultados de forma imediata, já que o mesmo está disponível em sete minutos.

O desempenho da microalbuminúria como teste de rastreamento para pré-eclâmpsia em grávidas diabéticas foi avaliado pela comparação dos resultados na presença ou ausência da moléstia no período anteparto. Calcularam-se a sensibilidade, a especificidade e os VPP e VPN de cada teste.

Resultados

A Tabela 1 apresenta o desempenho da relação albumina/creatinina como um teste de rastreamento de pré-eclâmpsia quando realizada antes da 18ª semana de gravidez em 45 grávidas diabéticas. Demonstrou-se que a relação foi positiva (superior a 16 mg/g) em dois casos, sendo que destes, somente um evoluiu com pré-eclâmpsia, determinando falso-positivo de 50% (VPP de 50%). Entre os 43 casos em que o teste foi negativo (inferior a 16 mg/g) observou-se que 37 pacientes de fato não apresentaram a doença, configurando falso-negativo de 17% (VPN de 83%).

Tabela 1 - Relação albumina/creatinina antes da 18ª semana de gravidez e ocorrência de pré-eclâmpsia em 45 grávidas diabéticas.

		Pré-eclâmpsia		
		Presente	Ausente	Total
		n	n	n
Relação albumina/creatinina	Positiva	1	1	2
	Negativa	7	36	43
	Total	8	37	45

Sensibilidade: 12,5%
Especificidade: 97,0%
Valor preditivo positivo: 50,0%
Valor preditivo negativo: 83,0%
Acurácia: 82,0%

A Tabela 2 apresenta o desempenho da relação albumina/creatinina realizada entre a 18ª e a 24ª semana de gravidez. A relação foi positiva (superior a 16 mg/g) em 6 casos, sendo que destes, dois evoluíram com pré-eclâmpsia, determinando falso-positivo de 67% (VPP de 33%). Entre os 39 casos em que o teste foi negativo (inferior a 16 mg/g) observou-se que 33 pacientes não manifestaram a doença, configurando falso-negativo de 16% (VPN de 83%).

Tabela 2 - Relação albumina/creatinina entre a 18ª e a 24ª semana de gravidez e ocorrência de pré-eclâmpsia em 45 grávidas diabéticas.

		Pré-eclâmpsia		
		Presente	Ausente	Total
		n	n	n
Relação albumina/creatinina	Positiva	2	4	6
	Negativa	6	33	39
	Total	8	37	45

Sensibilidade: 25,0%
Especificidade: 89,0%
Valor preditivo positivo: 33,0%
Valor preditivo negativo: 84,0%
Acurácia: 77,0%

A Tabela 3 apresenta o desempenho da relação albumina/creatinina como teste de rastreamento de pré-eclâmpsia quando realizado entre a 32ª e a 36ª semana de gravidez, em 44 pacientes, devido a parto prematuro de uma paciente. Observamos que a relação foi positiva (superior a 16 mg/g) em treze casos, sendo que destes, sete evoluíram com pré-eclâmpsia, com falso-positivo de 47% (VPP de 53%). Entre os 31 casos em que o teste foi negativo (inferior a 16 mg/g) verificamos que 30 pacientes não manifestaram a doença, configurando falso-negativo de 4% (VPN de 96%).

Tabela 3 - Relação albumina/creatinina entre a 32ª e a 36ª semana de gravidez e ocorrência de pré-eclâmpsia em 44 grávidas diabéticas.

		Pré-eclâmpsia		
		Presente	Ausente	Total
		n	n	n
Relação albumina/creatinina	Positiva	7	6	13
	Negativa	1	30	31
	Total	8	36	44

Sensibilidade: 87,0%
Especificidade: 83,0%
Valor preditivo positivo: 53,0%
Valor preditivo negativo: 96,0%
Acurácia: 84,0%

Ao analisarmos a evolução da sensibilidade da relação albumina/creatinina ao longo da gravidez, verificamos sensibilidade crescente em

direção ao termo, atingindo 87% quando o teste foi realizado entre 32 e 36 semanas de gravidez. Em contraste, a evolução da especificidade da relação albumina/creatinina foi decrescente ao longo da gravidez, variando entre 97% (antes da 18ª semana) e 83% (entre a 32ª e a 36ª semana). O valor preditivo positivo da relação albumina/creatinina variou entre 33% (entre a 18ª e a 24ª semana) e 53% (além da 32ª semana). Os resultados falso-negativos foram decrescentes com a evolução da gravidez, variando entre 17% (antes da 18ª semana) e 4% (após a 32ª semana).

Discussão

Existe consenso de que os distúrbios hipertensivos complicam a gravidez diabética mais freqüentemente do que o fazem nas gestações normais, fato geralmente atribuído à vasculopatia diabética subjacente. Outra possibilidade a ser considerada é que a hiperinsulinemia materna, como a que pode ser observada em grávidas resistentes à insulina portadoras de diabetes do tipo II ou em pacientes diabéticas do tipo I com níveis elevados de insulina exógena, parece estar geralmente associada à hipertensão arterial sistêmica¹⁶.

Assim, o rastreamento de pré-eclâmpsia em grávidas diabéticas representa importante desafio para o obstetra, que deve tentar antecipar a ocorrência da doença e minimizar os seus efeitos deletérios para grávida e concepto. Verificamos a ocorrência de síndromes hipertensivas em 12 casos do nosso grupo de estudo (26,6%), sendo que a pré-eclâmpsia complicou 17% das grávidas. Este resultado foi similar ao de Cousins¹⁷, que, em revisão de 24 séries publicadas entre 1965 e 1985 incluindo 791 pacientes, apurou que 15% das gestações diabéticas evoluíram com distúrbios hipertensivos. Da mesma forma, Sandoval et al.¹⁸ acompanharam 186 grávidas com diabetes melito durante o período de janeiro de 1992 a dezembro de 1993 e observaram que 17% apresentaram pré-eclâmpsia, principal morbidade materna assinalada. Giordano et al.¹¹ também apontam incidência de 18% de pré-eclâmpsia em tais grávidas.

O presente estudo avaliou a eficácia da dosagem de microalbuminúria como teste de rastreamento para pré-eclâmpsia em grávidas diabéticas, pela determinação da relação albumina/creatinina. O *kit* de avaliação da microalbuminúria é muito simples e de fácil aplicabilidade, já que utiliza amostras aleatórias de urina, sendo o jejum desnecessário. Além disso, apresenta como vantagem a rapidez do resultado, disponível em cerca de sete minutos. Mesmo com tais características, o teste pareceu-nos pouco apropriado para o rastreamento de pré-eclâmpsia em grávidas di-

abéticas em função da alta porcentagem de resultados falso-positivos (47 a 67%) e da baixa sensibilidade verificada nas diferentes faixas de idade gestacional, mesmo em população de alto risco para a pré-eclâmpsia. Cumpre assinalar que o período no qual o teste poderia ser aplicado situa-se entre a 18ª e a 24ª semana de gravidez. Nesta fase o processo fisiopatológico está completamente instalado, embora a doença ainda curse fase pré-clínica, caracterizando momento importante para a prevenção secundária. Nossos resultados na aplicação do teste de microalbuminúria entre a 18ª e a 24ª semana ficaram aquém da expectativa, com 67% de falso-positivos (VPP de 33%) e 16% de falso-negativos (VPN de 84%). De maneira similar, Schröder et al.¹⁹ demonstraram que a detecção da microalbuminúria em grávidas diabéticas para predizer a manifestação de pré-eclâmpsia apresentou alto VPN (98%) e baixo VPP (46%), com sensibilidade de 85% e especificidade de 92%. Neste estudo, em que a incidência de pré-eclâmpsia foi de 6,9%, os autores consideraram o teste útil no manejo de gestações diabéticas.

A porcentagem de falso-positivos foi relevante mesmo em idades gestacionais superiores (32 a 36 semanas). Verificamos que a microalbuminúria foi positiva em treze casos, sendo que destes, sete evoluíram com pré-eclâmpsia, determinando falso-positivo de 47% (VPP de 53%). Entre os 31 casos em que o teste foi negativo (inferior a 16 mg/g) observou-se que 30 pacientes não manifestaram a doença, configurando falso-negativo de 4% (VPN de 96%). Estes resultados indicam que o teste apresenta aplicabilidade clínica limitada em função de a doença em questão geralmente apresentar sintomas clínicos evidentes nesta faixa de idade gestacional. Do mesmo modo, a dosagem da microalbuminúria antes da 18ª semana apresentou resultados pouco promissores para rastrear corretamente a pré-eclâmpsia na fase pré-clínica, já que verificamos taxa de falso-positivo de 50% (VPP de 50%) e de falso-negativo de 17% (VPN de 83%).

Os resultados também demonstraram haver progressão crescente da sensibilidade ao longo da gravidez e redução progressiva da especificidade na mesma medida. Assim, a sensibilidade evoluiu de 12,5% antes da 18ª semana para 87% próximo ao termo. Fica fácil entender, portanto, que a ocorrência de proteinúria, micro ou macro, seja mais comum a partir de 32 semanas, momento em que a pré-eclâmpsia está clinicamente manifesta, gerando mais resultados positivos do que nas faixas de idade gestacional mais precoces. De forma coerente, a especificidade variou em razão inversa à idade gestacional, ou seja, foi maior no início e menor no final da gravidez. Da mesma forma que Nakamura et al.²⁰, consideramos que o teste apresenta aplicabilidade clínica, já que demons-

trou-se capaz de identificar corretamente as grávidas que não apresentaram a doença em até 96%, embora o resultado positivo seja pouco eficiente para a identificação correta das pacientes que evoluíram com pré-eclâmpsia.

ABSTRACT

Purpose: *the aim of the present study was to evaluate the accuracy of microalbuminuria to predict preeclampsia.*

Methods: *a prospective study of 45 consecutive diabetic gestations that were tested for microalbuminuria before the 18th week, between the 18th and 24th week and between the 32nd and 36th week of gestation. All patients had their prenatal care done from January 2000 to December 2001. The DCA 2000 microalbumin/creatinine assay is a quantitative method for measuring low concentrations of albumin, creatinine and the albumin/creatinine ratio in urine. According to laboratory standards, an albumin/creatinine ratio >16 mg/g (1.8 mg/mmol) indicates incipient renal damage and risk for preeclampsia. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of the albumin/creatinine ratio were determined to predict the occurrence or the absence of preeclampsia, diagnosed through clinical criteria.*

Results: *of all patients, 17% developed preeclampsia. The sensitivity of albumin/creatinine ratio increased from 12.5% at 18 weeks to 25% between the 18th and 24th week and to 87% after the 32nd week. On the other hand, specificity presented a decreasing value from 97 to 89 and 83%, respectively. The positive predictive value was relatively low in the three different periods of evaluation (50, 33 and 53%, respectively. The negative predictive value was increased in the three stages of gestational age (83, 84 and 96%, respectively).*

Conclusions: *quantification of microalbuminuria could correctly predict the absence of preeclampsia but was less accurate to predict the occurrence of the disease in diabetic pregnancies.*

KEYWORDS: *Microalbuminuria, Diabetes mellitus. Preeclampsia. Complications of pregnancy.*

Conflito de interesses: *não relatado*

Referências

- Koivisto V, Groop PH, Huttunen NP, et al. Diabetic nephropathy-screening, follow-up and treatment. Nephropathy study groups of the Finnish Diabetes Organization. *Nord Med* 1997; 112:154-62.
- Cruz HMM, Cruz J. Microalbuminúria na hipertensão essencial. *Rev Bras Hipertens* 1998; 5:242-7.
- Bar J, Hod M, Erman A, Kaplan B, Ovadia J, Schoenfeld A. Microalbuminuria in early pregnancy in normal and high-risk patients. *Early Pregnancy* 1996; 2:197-200.
- Jiménez Díaz ME. Importancia clínica de la microalbuminuria en diabéticos. *Rev Costarric Cienc Med* 1996; 17:47-55.
- Durruty A P. Microalbuminuria en diabéticos no insulínodependientes. *Bol Hosp San Juan de Dios* 1994; 41:167-72.
- Luft FC. Microalbuminuria and essential hypertension: renal and cardiovascular implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6:553-7.
- Kitzmiller JL, Brown ER, Phillippe M, et al. Diabetic nephropathy and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:741-51.
- Kimmerle R, Zas RP, Cupisti S, et al. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child. *Diabetologia* 1995; 38:227-35.
- Winocour PH, Taylor RJ. Early alterations of renal function in insulin-dependent diabetic pregnancies and their importance in predicting pre-eclamptic toxemia. *Diabetes Res* 1989; 10:159-64.
- Combs CA, Rosenn B, Kitzmiller JL, Khoury JC, Wheeler BC, Miodovnik M. Early-pregnancy proteinuria in diabetes related to preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1993; 82:802-7.
- Giordano DM, Dubicki B, Odierna L, Vastik JF. Valor diagnóstico de la microalbuminuria y la relación calcio/creatinina en la detección precoz de la preeclampsia. *Fac Cienc Med (Cordoba)* 1993; 51:15-20.
- 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.
- Bertini AM, Camano L. Diabetes mellitus e gravidez. In: Prado FC, Ramos J, Valle JR, editores. *Atualização Terapêutica*. 20ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2001. p.1005-9.
- American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. Position Statement. *Diabetes Care* 2002; 25 (Suppl 1):S94-S96.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183 Suppl:S1-S22.
- Bromham DR. The increase risk of pre-eclampsia in pregnant diabetics. *J Obstet Gynaecol* 1983; 3:212-5.
- Cousins L. Obstetric complications. In: Reece EA, Coustan DR, editors. *Diabetes Mellitus in Pregnancy*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p.287-303.
- Sandoval T, Jimenes G, Uribe S, Partida-Hernandes G, Gonzales S, Arreola F. Morbimortalidad perinatal em mujeres com Diabetes Mellitus y embarazo. *Ginecol Obstet Mex* 1995; 63:181-5.
- Schröder W, Heyl W, Hill-Grasshoff B, Rath W. Clinical value of detecting microalbuminuria as a risk factor pregnancy-induced hypertension in insulin-treated diabetic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 91:155-8.
- Nakamura T, Ito M, Yoshimura T, Mabe K, Okamura H. Usefulness of the urinary microalbumin/creatinine ratio in predicting pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 37:99-103.

Recebido em: 8/1/2003

Aceito com modificações em: 24/4/2003

Laboratório: Libbs
Anúncio: Selecta