

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEFROLOGIA

TESE DE DOUTORADO

**Acurácia diagnóstica da razão proteinúria/creatininúria em pacientes com
suspeita de síndrome de pré-eclâmpsia: revisão sistemática e metanálise de
estudos diagnósticos**

ROBERTA POZZA

Orientadores: Prof. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo
Profa. Bartira Ercília Pinheiro da Costa

Porto Alegre, RS, Brasil

DEZEMBRO, 2010

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

P893a Pozza, Roberta

Acurácia diagnóstica da razão proteinúria/creatininúria em pacientes com suspeita de síndrome de pré-eclâmpsia: revisão sistemática e metanálise de estudos diagnósticos / Roberta Pozza. Porto Alegre: PUCRS, 2011.

74 p.: gráf. tab. Inclui um artigo de periódico submetido à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo.
Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Bartira Ercília Pinheiro da Costa.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Nefrologia.

1. PROTEINÚRIA. 2. CREATININA/urina. 3. PRÉ-ECLÂMPsia/diagnóstico. 4. REVISÃO. 5. METANÁLISE. 6. SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE. I. Figueiredo, Carlos Eduardo Poli de. II. Costa, Bartira Ercília Pinheiro da. III. Título.

C.D.D. 618.3
C.D.U. 618.3-072.5:612.46(043.2)
N.L.M. WQ 215

FONTES FINANCIADORAS

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

Este trabalho foi desenvolvido na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, no Laboratório de Nefrologia do Instituto de Pesquisas Biomédicas.

DEDICATÓRIA

À arte contínua de aprender, aos meus alunos, fonte de inspiração para os estudos. Conviver com os jovens mantém acesa a chama do aprender sempre.

Este trabalho só existe pela vontade de prosseguir nessa caminhada. Parafrazeando o educador e filósofo Paulo Freire: "A alegria não chega apenas no encontro do achado, mas faz parte do processo da busca. E ensinar e aprender não pode dar-se fora da procura, fora da boniteza e da alegria." (Paulo Freire).

AGRADECIMENTOS

Nestes quatro anos tive a oportunidade de conviver e aprender com tantas pessoas e devo agradecer a todos.

Agradeço aos colegas da Unidade de Ensino em Nefrologia e Urgências e Emergências da Universidade de Caxias do Sul; aos Prof. Dr. Asdrubal Falavigna e Prof. Dr. Raul Balbinot pelo apoio institucional para a realização deste projeto. A equipe de trabalho da Unidade de Terapia Intensiva e Hemodiálise, especialmente nas pessoas do Dr. César Costa, Dra. Marli Tramontina e Dra. Vera Corbelini - pela compreensão da minha ausência e apoio.

Aos meus orientadores – Prof. Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo e Prof. Dra. Bartira; mesmo nos momentos em que eu não acreditava ser possível tive todo o apoio de vocês. Neste período que passamos juntos, aprendi muito mais do que ser um bom profissional, docente e pesquisador; meu encontro com vocês me transformou em melhor – Muito Obrigada!

Um agradecimento especial ao Prof. Dr. Domingos d'Avila e a todo o grupo do Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS – Laboratório de Nefrologia; verdadeira fonte de inspiração. E gostaria de agradecer a Aline Prado e especialmente ao Prof. Dr. Bernardo Horta da Universidade Federal de Pelotas pela sua atenção, cordialidade, *expertise* e celeridade no desenvolvimento deste trabalho.

A Dra Vera Rodigheri que me ensinou como encontrar o caminho de casa. Ao corpo discente e docente da Antônio Meneghetti Faculdade, local onde o

prazer pelo estudo contínuo voltou a ter sentido com os estudos no MBA – O Empreendedor e a Cultura Humanista e onde aprendi o significado de reflexão.

Agradeço aos meus pais e ao meu esposo Jordano; com você tudo foi mais simples. Para você guardo o amor e o admiro; sobretudo pelo profundo respeito que temos um pelo outro.

SUMÁRIO

FONTES FINANCIADORAS	iii
DEDICATÓRIA.....	iii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO.....	1
ABSTRACT	3
CONSIDERAÇÕES SOBRE A TESE.....	4
INTRODUÇÃO	5
Proteinúria	8
Síndrome de Pré-eclâmpsia	11
Proteinúria de pré-eclâmpsia.....	13
Revisão Sistemática e Metanálise	14
Revisões Sistemáticas e Metanálises de Testes Diagnósticos.....	16
Busca dos artigos.....	19
Avaliação da qualidade dos estudos	21
Heterogeneidade entre os estudos	24
Interpretação dos gráficos de metanálise.....	24
Viés de publicação	29
OBJETIVO.....	31
MÉTODOS	32
RESULTADOS	33
Versão do artigo em inglês	34
CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
BIBLIOGRAFIA	66

RESUMO

INTRODUÇÃO: O teste de laboratório padrão-ouro para identificação de proteinúria em mulheres grávidas é a sua medição em amostra de urina de 24 horas. A razão de proteínas e creatinina na urina em amostra isolada tem sido sugerida como uma opção para uma coleta de urina de 24 horas. Proteinúria é uma característica diagnóstica da síndrome pré-eclâmpsia. O presente estudo visa estimar a precisão do diagnóstico pela relação de proteínas e creatinina na urina, em comparação a determinação de proteinúria em 24 horas de mulheres com suspeita de síndrome pré-eclâmpsia.

MÉTODOS: revisão sistemática e meta-análise foram empregadas na comparação da precisão da relação proteína-creatinina em amostras de urina isolada, com a proteína urinária excretada em 24 horas. A consulta utilizou as bases de dados Medline e LILACS eletrônico (a Fev/10) como fonte de dados.

RESULTADOS: A revisão incluiu 14 estudos com um total de 2.255 pacientes. A inclusão do banco de dados LILACS adicionou um novo artigo à amostra. O método de avaliação da excreção urinária de proteína diferiu entre os estudos e não foi mencionado em três. Todos os estudos demonstraram correlação significativa entre a proteína e creatinina e proteinúria de 24 horas, com um coeficiente maior que 0,500. O índice proteinúria-creatininúria apresentou sensibilidade e especificidade estimada de 86,6% (IC 95%: 84,3-88,6) e 90,1% (IC 95%: 88,2-91,7), respectivamente.

CONCLUSÃO: A estimativa combinada sugere que a razão de proteína e creatinina em amostras de urina isolada pode ser usada para o diagnóstico e acompanhamento de pacientes com suspeita de síndrome pré-eclâmpsia.

ABSTRACT

Background: The laboratory gold standard test for identification of proteinuria in pregnant women is its measurement in a 24-hour urine sample. Urine protein-to-creatinine ratio in an isolated sample has been suggested as an option to a 24-hour urine collection. Proteinuria is a key feature of the preeclampsia syndrome. The current study aims at estimating the diagnostic accuracy of urine protein-to-creatinine ratio in comparison to 24 hours proteinuria determination in women with suspected preeclampsia syndrome.

Methods: Systematic review and meta-analysis was used in comparing the accuracy of the protein-to-creatinine ratio in isolated urine samples with 24-hour urine protein excretion from Medline and LILACS electronic databases (to Feb/10) as data source.

Results: The review included 14 studies with a total of 2,255 patients. Inclusion of a LILACS database search added one new paper to the sample. All the studies but two were cross-sectional in design. The method of urinary protein excretion evaluation differed among studies and was not mentioned in three. All the studies demonstrated significant correlation between protein-to-creatinine ratio and 24-hour proteinuria, with a coefficient greater than 0.500. Proteinuria-to-creatininuria ratio combined sensibility and specificity estimates were 86.6% (95% CI: 84.3-88.6) and 90.1% (95% CI: 88.2-91.7), respectively.

Conclusion: The pooled estimate suggests that protein-to-creatinine ratio in isolated urine samples may be used for diagnosis and follow-up of patients with suspected preeclampsia syndrome.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A TESE

O Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde – FAMED / PUCRS não exige um formato específico para a apresentação da tese. Assim, foram empregadas as recomendações de Spector[1], as referências bibliográficas seguiram as normas do estilo *Vancouver* e as citações indicadas no texto seguiram o sistema de citações em seqüências, com auxílio do programa *End note X4*.

O presente trabalho faz parte de um projeto que vem sendo desenvolvido desde 2005 com início no Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde com Área de concentração em Nefrologia. Será apresentado o embasamento teórico de proteinúria, síndrome pré-eclâmpsia, a relação entre elas, metodologia de revisão sistemática e metanálise. O artigo resultante desta revisão está apresentado no presente volume em língua inglesa.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos testes diagnósticos e sua modernização tem colocado à disposição dos profissionais inúmeras possibilidades para o diagnóstico das enfermidades clínicas. Entretanto, resultados exageradamente otimistas e com viés proveniente de estudos com amostras pequenas e com delineamento errôneo podem contribuir para a escolha de condutas inadequadas no tratamento clínico. Um teste diagnóstico pode ser definido como “qualquer método utilizado para obter uma informação que possibilite um desfecho clínico (sobrevida, qualidade de vida)”[2]. Vale lembrar que sem um diagnóstico não é possível propor tratamento ou estabelecer prognóstico[2].

A acurácia de um teste é a relação entre o resultado da prova (laboratorial ou não) e a ocorrência da situação a ser diagnosticada, em outras palavras é a correspondência entre o resultado do exame e o valor verdadeiro; o que torna a acurácia um elemento essencial para a avaliação do seu resultado. A acurácia também pode ser chamada de validade e é medida por meio da sensibilidade e especificidade de um teste.

A metodologia utilizada em uma revisão sistemática de testes diagnósticos cada vez mais vem sendo estudada. Os métodos aplicados estão em desenvolvimento e alguns elementos essenciais são a reprodutibilidade, a transparência e a relevância científica do estudo.

Durante muitos séculos as condutas médicas foram baseadas em experiências clínicas pessoais, em condutas adotadas por profissionais qualificados ou em teorias fisiopatológicas. A medicina baseada em evidências

(MBE), ou em provas científicas, tem o compromisso com a busca explícita e criteriosa das melhores evidências científicas da literatura médica[2-4]. Estas são obtidas seguindo os seguintes passos: 1) definição do contexto e a pergunta com o formato PICO, formada por P de paciente ou população, I de intervenção ou indicador, C de comparação ou controle e O de "outcome", que na língua portuguesa significa desfecho clínico, resultado, ou por fim, a resposta que se espera encontrar nas fontes de informação científica; 2) busca de evidências e seleção dos artigos; 3) análise crítica de cada artigo identificando o grau de recomendação; 4) aplicação ao paciente. Atualmente, vive-se o desafio da atualização, mediante o extenso número de publicações (aproximadamente 20 milhões de novos artigos em 20.000 periódicos são publicados anualmente). A MBE, fundamentada em evidências científicas definidas por bases epidemiológicas e estatísticas, deve ser vista como uma ferramenta para auxiliar a decisão na resolução de problemas clínicos.

A metanálise é um dos delineamentos de estudo que possui os atributos necessários para qualificar a informação como útil e é um método bem estabelecido para terapêutica e prognóstico. Sendo considerado o grau mais elevado de evidência científica, juntamente com os ensaios clínicos adequadamente delineados, acaba sendo utilizada como referência com muita frequência. O uso de revisão sistemática com metanálise como ferramenta decisória para testes diagnósticos é prática pouco difundida e pouco conhecida no nosso meio. Ainda são limitadas as publicações desta ferramenta na área de nefrologia e observamos que existe um número crescente destas publicações. Em uma busca no MEDLINE-Pubmed em 25 de janeiro de 2007[5], utilizando uma ferramenta denominada *Clinical Queries – Find Systematic Reviews*[6, 7] e o

termo nefrologia, encontramos 200 citações, sendo 90 classificadas como artigos de revisão. Ao repetirmos essa busca em 30 de outubro de 2010, encontramos 840 citações, sendo 443 classificadas como artigos de revisão. Ao analisarmos proporcionalmente ao número de outros tipos de publicações, observamos que houve um aumento superior a 50% no volume de publicações do tipo revisão sistemática.

A metodologia para metanálise de testes diagnósticos ainda está em desenvolvimento e tem algumas peculiaridades distintas das revisões sistemáticas com metanálise para tratamento ou prognóstico.

Através de metanálise é possível prover as estimativas sumárias da acurácia diagnóstica dos testes, estabelecendo as que dependem das características do delineamento do estudo (validade do estudo). Além disso, pode-se determinar como a acurácia diagnóstica difere nos subgrupos definidos pelas características dos pacientes e testes, e identificar áreas para pesquisa. Novas hipóteses podem ser geradas com os resultados, além da análise de dados poder detectar deficiências em estudos primários que possam ser reavaliados por novos estudos.

O motivador principal para a elaboração de uma metanálise surgiu de um problema da prática clínica. Observou-se que em algumas situações clínicas as pacientes com suspeita de pré-eclâmpsia apresentavam resultados sem acurácia da dosagem quantitativa da proteinúria, especialmente quando era analisada a dosagem de uma amostra isolada de urina. Diversos autores recomendam o uso da dosagem de proteína em amostra corrigida pela excreção da creatinina[8-10], porém nenhum dos estudos incluiu gestantes com transtornos hipertensivos da gestação.

O início deste projeto foi no ano de 2005, sendo a proposta inicial realizar uma revisão sistemática da literatura com metanálise dos estudos que avaliassem o desempenho da avaliação proteinúria/creatininúria em amostra comparada ao valor de proteinúria na urina de 24 horas em pacientes com suspeita de pré-eclâmpsia. Naquele momento enfrentamos muitas dificuldades para estruturar o projeto, principalmente, pois ainda não havia disponível nenhuma publicação nacional, raras e recentes publicações internacionais sobre a metodologia de revisão sistemática e metanálise em testes diagnósticos. Devido a este obstáculo inicial, decidimos produzir um artigo de revisão[11] sobre o tema e a partir dele, foi realizado um estudo-piloto de uma revisão sistemática com metanálise para testar a aplicação das recomendações feitas no artigo de revisão inicialmente proposto.

Proteinúria

A despeito dos avanços diagnósticos e terapêuticos na condução clínica de patologias renais, a detecção de proteína urinária continua sendo um exame amplamente solicitado e valorizado na prática clínica corrente. A proteinúria pode ser ocasionada por patologias que induzem uma superprodução sistêmica de proteínas, disfunções tubulares ou glomerulares. Desde os primeiros relatos da doença renal pelo Dr. Richard Bright (1789-1858)[12] até os dias atuais, valor de proteinúria maior que 150 mg/dL é um marcador de comprometimento renal, podendo ser ocasionado por doenças sistêmicas ou primárias do rim.

As características funcionais do capilar glomerular têm sido amplamente estudadas, através da avaliação da depuração fracional das moléculas segundo a sua seletividade por carga e/ou tamanho[13]. Sabe-se que os mecanismos fisiopatológicos da proteinúria não estão ainda muito bem compreendidos e

acredita-se que existam diferenças importantes entre as doenças que causam proteinúria, fato que implicaria em mudanças nas estratégias diagnósticas; ou seja, para patologias diferentes talvez tenhamos que utilizar métodos diferentes e valores diferentes de interpretação do resultado.

A acurada identificação e quantificação da proteinúria são elementos fundamentais no diagnóstico e manejo do paciente com doença renal. A proteinúria está associada com risco aumentado de doença cardiovascular e morte[14, 15], além de ser usada para monitorar a progressão da doença renal e resposta à terapêutica[16, 17].

A dosagem da proteína na urina coletada em 24 h continua sendo o teste padrão ouro para diagnóstico de proteinúria. Porém, trata-se de um exame com uma série de limitações. Existem diversas evidências científicas apontando para o uso da dosagem de uma amostra urinária como substituto satisfatório da coleta de 24 horas para quantificação de proteinúria[8-10, 18]. Atualmente, alguns consensos recomendam preferencialmente o uso da amostra urinária para dosagem da proteína, já sinalizando que talvez este seja um teste mais acurado[19-22].

Uma variedade de métodos está disponível para dosagem da proteína urinária[23]. A maneira mais simples de medir a proteinúria é com o uso de fitas reagentes de imersão (dipstick). O resultado é dado em cruzes de 1 a 4 (sendo a partir de 2 cruzes o valor de proteinúria próximo a 300 mg/dL). Esta avaliação é semiquantitativa e mede apenas albumina, não detectando proteínas de cadeias leves. Embora seja útil como rastreamento, apenas detecta uma concentração anormal das proteínas urinárias totais. O teste apresenta resultados falso-positivos em diversas situações: urina concentrada e contendo pigmentos e

compostos de amônia, presença de penicilina, sulfonamidas, pus, sêmen, secreção vaginal e quando o pH urinário for alcalino ($\text{pH} > 7,5$). Resultados falso-negativos podem também ocorrer quando a urina for muito diluída ou quando a proteinúria não for constituída por albumina. Por isso, é importante a realização de um teste alternativo, que não a albumina, para diagnóstico de proteinúria. Nesse caso, o uso de teste turbidimétrico com ácido sulfossalicílico é indicado. O teste utiliza um pequeno volume de urina centrifugada com igual quantidade de ácido sulfossalicílico a 3%, a turbidez inicia com concentrações iguais ou superiores a 40 mg/dL. Uma vez que a coleta considerada padrão ouro para medida quantitativa da proteína é em urina de 24 horas, adiciona-se ácido sulfossalicílico a uma alíquota dessa amostra e, após, faz-se a medida através de um fotômetro. Este método é mais sensível para a medida de albumina do que para as globulinas[24].

Existem outros métodos descritos na literatura – métodos turbidimétricos que variam em sensibilidade e especificidade[23]. Em recente avaliação da sensibilidade de 7 métodos laboratoriais utilizados para dosagem da proteína urinária os testes foram divididos em categorias de acordo com o desempenho: bons, quando detectam mais que 80% (biureto, ácido bicinconínico), médios, quando detectam mais que 10% e menos de 80% (método de Lowry) e pobres, quando detectam menos que 10% (vermelho pirogalol, ácido sulfasalissílico, cloridrato de benzetônio, Bradford e métodos imunoquímicos, buscam proteínas específicas). Estes dados constam do artigo de Lindheimer e colaboradores[25].

Síndrome de Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença peculiar da gestação e é definida como uma síndrome clínica composta de hipertensão e proteinúria que inicia após as primeiras 20 semanas de gestação. Considera-se o diagnóstico de PE para a gestante previamente normotensa que apresentar pressão arterial sistólica (PAS) igual ou acima de 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) igual ou acima de 90 mmHg após 20 semanas de idade gestacional, acompanhada de proteinúria de, no mínimo, 300 mg em coleta de urina de 24 horas[26, 27].

As doenças hipertensivas da gestação permanecem sendo uma das maiores causas de morbidade e mortalidade materna e fetal[27, 28]. Na literatura mundial, dez por cento das mulheres apresentam hipertensão durante a gravidez e a PE complica 2 a 8 % das gestações[25, 27]. Estudo de base populacional mostrou que no Brasil a prevalência de hipertensão na gestação é de 7,5%, a síndrome de PE 2,8%[29]. No Hospital São Lucas da PUC a PE ocorre em 4,6% das gestações de baixo risco[30].

Apesar dos avanços no conhecimento da etiologia da pré-eclâmpsia, muitos fatores permanecem obscuros. Neste contexto, vários testes diagnósticos têm sido propostos e, posteriormente abandonados por apresentarem baixa sensibilidade e/ou especificidade (*roll-over test*, teste da infusão de angiotensina e marcadores de lesão endotelial)[31]. Sendo uma patologia freqüente e grave, esforços têm sido feitos para identificar testes laboratoriais ou de imagem que sirvam para o rastreamento para PE. Duas recentes revisões sistemáticas com metanálise encontraram pouca evidência de testes adequados para predição de PE[32, 33].

Os primeiros registros desta síndrome estão impressos em papiro datado de aproximadamente 2200AC, referindo-se mais especificamente à eclâmpsia - agravamento do quadro clínico que leva à convulsão e, às vezes, à morte materna e/ou fetal. Desde então, inúmeros conceitos foram atribuídos à pré-eclâmpsia, que são apresentados por Lindheimer et al[34] numa disposição cronológica e histórica, e por Redman[35] sob enfoque de características clínicas. Atualmente, esta patologia é classificada como uma doença hipertensiva da gestação pelo último relatório do grupo americano de estudos em pressão alta na gestação: National High Blood Pressure Education Program Working Group (NHBPEPWG)[26]. Mas apesar dos avanços no entendimento desta patologia, muita controvérsia ainda existe em relação à sua definição e classificação. Vários grupos de referência publicaram consensos sobre o diagnóstico, avaliação e manejo da hipertensão na gestação. National High Blood Pressure Education Program Working Group (NHBPEPWG)[26], Canadian Hypertensive Society (CHS)[36], Organização Mundial da Saúde (OMS) [37], International Society for the Study of Hypertension (ISSH)[38], Australasian Society for the Study of Hypertension (ASSH)[39], Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (SOMANZ)[40], e American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)[41], American Hypertension Society[42], The pre-eclampsia community guideline (PRECOG)[43] e as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão[44].

A dificuldade na escolha do termo adequado deve-se ao fato de que a hipertensão na gestação é uma síndrome e tentativas de definição utilizam marcadores arbitrariamente selecionados, incluindo alterações de importância fisiopatogênica[26]. O termo Síndrome de pré-eclâmpsia (SPE) também tem sido

usado quando não é possível diferenciar entre PE e PE sobreposta à hipertensão crônica[45].

Proteinúria de pré-eclâmpsia

Independente das diversas classificações de pré-eclâmpsia propostas pelos grupos de especialistas nos consensos disponíveis existe um ponto em comum entre elas que é a presença de proteinúria. As diretrizes Australianas e Neo Zelandesas não exigem a proteinúria para o diagnóstico clínico da pré-eclâmpsia, mas esta é necessária para o diagnóstico em pesquisas com pré-eclâmpsia[40].

A proteinúria é um dos critérios essenciais para o diagnóstico clínico de pré-eclâmpsia e o teste padrão ouro é a coleta de urina de 24 horas[46-48]. Todavia, este teste apresenta diversos problemas; a coleta consome muito tempo, especialmente se o quadro evoluir para eclâmpsia num período menor que o da coleta, é incômoda e freqüentemente incorreta (perda de amostra urinária, homogeneização ou armazenagem inadequada da amostra, entre outros). Devido a estas dificuldades existem diversas evidências apontando a possibilidade do uso da amostra isolada de urina para análise da proteinúria na pré-eclâmpsia [49-54]. Porém diversas lacunas ainda não foram preenchidas. Os estudos apresentam algumas diferenças importantes como: coleta ambulatorial da urina, ausência de descrição da atividade física e postura da paciente no momento da coleta, inclusão de pacientes com outras patologias prévias e diferentes métodos para dosagem da proteinúria.

Diversos autores propõem a utilização clínica da proteinúria em amostra [49-54], entretanto uma análise metodológica independente de cada estudo e posterior metanálise faz-se necessária.

Até o momento foram publicadas três metanálises [55-57] relativas ao tema proteinúria e PE, sendo duas [56, 57] delas tratado especificamente do desempenho da dosagem de proteína em amostra de urina em pacientes com doença hipertensiva da gestação (DHG). A revisão sistemática publicada por Price e colaboradores (2005) avaliou a possibilidade do emprego da proteinúria/creatininúria em substituição a coleta de urina de 24 horas. Todavia, a pouca seletividade da amostra permitiu a inclusão de gestantes com doenças renais, normotensas e portadoras de DHG [55]. Já a metanálise publicada por Cotê e colaboradores avaliou a proteinúria/creatininúria e albuminúria/creatininúria de pacientes com DHG, porém sem realizar uma análise dos métodos laboratoriais utilizados nas dosagens, potencial fonte de heterogeneidade nos estudos [25, 57]. Ainda, em ambas as metanálises o alvo diagnóstico foi a gestação ou DHG, exceto no estudo de Papanna e colaboradores que incluiu suspeita de pré-eclâmpsia [56].

Revisão Sistemática e Metanálise

A revisão sistemática é uma forma de análise das investigações científicas - publicadas ou não - realizada através de métodos previamente planejados, que envolvem a seleção de estudos primários e a análise dos indivíduos incluídos. Os resultados são obtidos a partir de métodos que limitam erros randômicos (viés), que podem ocorrer mesmo em estudos bem conduzidos. Uma das principais estratégias é a busca de todos os artigos potencialmente relevantes relacionados

ao tema escolhido, além do uso de critérios explícitos e reprodutíveis na seleção dos artigos da revisão [58].

As revisões sistemáticas podem ser classificadas como qualitativas e quantitativas. A diferença entre elas é a utilização ou não de um método estatístico para combinar o resultado de um ou mais estudos. Na revisão classificada como quantitativa, um método estatístico adequado, denominado de metanálise, é formalmente utilizado. Este tipo de estudo é gerado para responder questões específicas e auxiliar na tomada de decisões embasadas em evidências clínicas, devendo ser utilizada como uma ferramenta que auxilia a resolver problemas clínicos específicos, com o mais alto nível de evidência [58]. Assim, pode-se concluir que a metanálise é parte opcional de uma revisão sistemática.

Existem bancos de dados disponíveis que reúnem os resultados deste tipo de estudo; um dos mais conhecidos e de grande confiabilidade é o banco de dados da *Colaboração Cochrane*[59]. Esta é uma organização não-governamental, sem fins lucrativos e sem fontes de financiamento internacionais, que tem como objetivo contribuir para o aprimoramento da tomada de decisões em saúde, com base nas melhores informações disponíveis. Tem como missão elaborar, manter e divulgar revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados. O Brasil conta com um *Centro Cochrane* que foi inaugurado em 1996 e está ligado à Universidade Federal de São Paulo. Possui um volume de publicações científica comparável ao de instituições similares nos países europeus, além de funcionar como laboratório para pesquisa e ensino. A coleção de estudos da *Colaboração Cochrane* é formada, basicamente, por trabalhos sobre intervenção clínica, e tem a responsabilidade de manter atualizadas todas as suas publicações de acordo com o surgimento de novos estudos primários. O

acesso à *Biblioteca Cochrane* está disponível no Brasil, América Latina e Caribe através do *site* da Bireme[59].

Revisões Sistemáticas e Metanálises de Testes Diagnósticos

Um teste diagnóstico pode ser definido como “qualquer método utilizado para obter uma informação que possibilite um desfecho clínico (sobrevida, qualidade de vida)” [2]. A escolha do melhor método disponível é fundamental para um diagnóstico correto.

A compreensão de alguns conceitos básicos, como a acurácia de um teste, é imprescindível para a discussão da aplicabilidade e da validade do resultado. A acurácia de um teste é a relação entre o resultado da prova (laboratorial ou não) e a ocorrência da situação a ser diagnosticada. Calcula-se pela relação entre a soma dos testes verdadeiros positivos (P) e verdadeiros negativos (N) e a soma destes aos testes falso-positivos (FP) e falso-negativos (FN), representada na seguinte fórmula: $(P+N) / (P+N+FP+FN)$. A qualidade do teste, no entanto, é medida por suas sensibilidade e especificidade. Sensibilidade é a probabilidade de um indivíduo doente ter o teste positivo ($P / (P+FN)$) - sua aplicação clínica ideal é para confirmar a doença, e, portanto excluir um diagnóstico; porque um exame com alta sensibilidade resultará em poucos resultados falso-positivos. Especificidade, por sua vez, é a probabilidade de um indivíduo sadio apresentar o teste negativo ($N / (N+FP)$), sendo útil para excluir a doença, confirmando o diagnóstico, pois raros são os resultados falso-positivos. Todavia, o indicador da presença ou não da doença é a existência de um teste padrão-ouro, freqüentemente associado a métodos invasivos [60].

A partir das informações conjuntas desses dois índices é possível avaliar o desempenho clínico (tanto diagnóstico quanto prognóstico além de informações relacionadas aos resultados de uma terapêutica eficiente) de um teste laboratorial. Eles são propriedades que estabelecem suas características funcionais, as quais são inerentes aos testes e normalmente não variam substancialmente. Um gráfico relacionando estes dois índices pode ser construído para demonstrar a melhor acurácia do teste, em especial após o cálculo da área sobre a curva resultante da relação. Este gráfico conhecido como Curva característica operacional relativa ou do receptor (ROC – *receiver or relative operative characteristic curve*) permite avaliação do desempenho do teste em classificar adequadamente os indivíduos doentes mostrando a associação existente entre a proporção de verdadeiros positivos (sensibilidade no eixo das ordenadas) e a proporção de falsos positivos (1- especificidade no eixo das abscissas[61-64]. Através da Curva ROC é possível obter um valor de decisão clínica (ou limiar) mais adequado para classificar os pacientes (indivíduos), o qual é representado pelo ponto da curva mais próximo do canto esquerdo superior do gráfico. Como fornece vários valores de sensibilidade e especificidade, ela é superior a estes índices isoladamente, pois os mesmos são restritos a dois e sempre com um limiar de decisão já estabelecido. Assim a Curva ROC é dita como uma medida do poder discriminatório de um teste, ou seja, representa mais adequadamente a acurácia diagnóstica do teste [61-63, 65].

Os conceitos acima citados são as bases para outros dois: valor preditivo e razão de probabilidades (do inglês *likelihood ratio*). O primeiro está relacionado com a estimativa da presença ou não da doença, com base no resultado positivo ou negativo do teste. Os resultados devem ser interpretados considerando as

prevalências das doenças nas populações testadas. A razão de probabilidades pode ser usada para fazer estimativas da utilidade de um exame diagnóstico contemplado em uma situação clínica. Assumindo-se que todo o exame tem duas razões de probabilidade, uma correspondendo ao exame positivo e outra ao negativo, a primeira é a relação entre o valor da sensibilidade (S) e 1 menos a especificidade (E), representada pela fórmula: $(S / (1-E))$. A razão de probabilidade negativa, por sua vez, avalia a relação entre o valor 1 menos a sensibilidade e a especificidade do teste, dada por $((1-S) / E)$. Portanto, quanto maior a razão de probabilidade positiva de um teste, maior sua capacidade de diagnosticar a doença, enquanto a negativa denota uma baixa suspeita da doença em pacientes com teste negativo. A razão de probabilidade para um teste positivo expressa o quanto é mais provável do indivíduo ter a doença se o teste é positivo [66, 67].

Outro índice comumente empregado para expressar o poder discriminatório de um teste é o DOR (razão de chances diagnósticas, do inglês, *diagnostic odds ratio*). Este índice representa a razão entre a chance de o teste avaliado ser positivo quando há doença pela chance do resultado positivo aparecer quando não há doença. O DOR é a chance de um teste positivo resultar se há doença dividida pela chance de um teste positivo resultar se não houver doença. Ele expressa a força de associação entre o teste e a doença. O DOR de um teste é a razão de chances de doença em testes positivos em relação às chances de doença em testes negativos. Alternativamente ele pode ser lido como a razão de chances de doenças, em testes positivos, relativas às chances de doença em testes negativos [68, 69].

A elaboração de uma metanálise com enfoque no diagnóstico, como prática baseada em evidências, tem sido muito usada. Através de metanálise tem sido possível prover um sumário da acurácia diagnóstica, determinar as estimativas da acurácia diagnóstica que dependem das características do delineamento do estudo (validade do estudo), determinar como a acurácia diagnóstica difere nos subgrupos definidos pelas características dos pacientes e testes, e identificar áreas para pesquisas futuras[70]. Novas hipóteses podem ser geradas com os resultados, além da análise de dados poder detectar deficiências em estudos primários que possam ser reavaliados por novos estudos.

Busca dos artigos

A revisão da literatura é um dos pontos mais importantes na condução da metanálise, pois se realiza utilizando vários métodos. Deve ser feita de forma que seja possível a qualquer revisor utilizar a mesma estratégia de busca (com os mesmos termos usados), encontrando os mesmos resultados apresentados pelos autores da metanálise. Existem diversas fontes para seleção de estudos primários, sendo as principais: identificação de algum grupo *Cochrane* de revisão, lista de referência de estudos selecionados, comunicação pessoal, base de dados eletrônica e busca manual. As bases de dados gerais mais freqüentemente acessadas são MEDLINE (MEDLARS - Medical Literature Analysis and Retrieval System *on line*), EMBASE (Excerpta Medica Database), Registro *Cochrane* de Ensaio Clínicos Controlados, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SCISEARCH (Cited Reference Science Database). A orientação para os revisores é que sejam procurados inclusive os artigos ainda

não publicados, necessitando que o pesquisador adquira as qualidades de um investigador incansável na reunião de todos os estudos primários existentes.

A pesquisa nas bases de dados deve ser realizada tanto com as palavras definidas de acordo com o tema da pesquisa quanto com os descritores em ciências da saúde. Cada banco de dados utilizado possui características próprias para realizar a busca. Na busca proposta neste trabalho utilizamos o banco de dados MEDLINE e Bireme. Na Bireme, o vocabulário estruturado e trilingue dos descritores em ciências da saúde servem como uma única linguagem na indexação das diversas fontes de informação. Este foi desenvolvido a partir do MeSH - *Medical Subject Headings* da U.S. National Library of Medicine (NLM) com o objetivo de permitir o uso de terminologia comum para pesquisa em três idiomas, proporcionando um meio consistente e único para a recuperação da informação independentemente do idioma.

No banco dados do MEDLINE temos disponível uma ferramenta para filtrar os estudos de acordo com suas categorias clínicas denominada de *Clinical Queries*[7]. Na Tabela 1 estão apresentados os termos que são utilizados para busca de estudos diagnósticos[71].

Tabela 1 – Filtros para utilizar na busca eletrônica de estudos de categoria diagnóstica disponíveis no MEDLINE/*Clinical Queries*[71].

Category	Optimized For	Broad/ Narrow	PubMed Equivalent
diagnosis	sensitive/broad	98%/74%	(sensitivity*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnosis*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic * [MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])

specific/narrow 64%/98% (specificity[Title/Abstract])

O EMBASE[72] foi criado e é mantido pela *Elsevier Science*, na Holanda. É o segundo maior banco de dados, indexando mais de 3.500 revistas e contendo mais de 11 milhões de citações. Seu acesso é pago, por meio de assinatura. Tem a tendência de indexar mais revistas européias, enquanto o MEDLINE tem maior foco na América do Norte. Seus principais tópicos são pesquisa de drogas e farmacologia. Uma das críticas é a forma que os artigos são indexados, pois se utiliza um número maior de termos do que o MEDLINE, sendo menos provável que um artigo importante seja esquecido, porém despense-se um tempo muito maior com material irrelevante[73].

Em algumas áreas já existem revisões sistemáticas avaliando as diferenças entre o resultado da busca no MEDLINE e EMBASE; por exemplo, em Medicina de Família num recente artigo publicado sugere-se que sejam utilizados os dois bancos de dados, somente 5% dos artigos foram citados em ambos os bancos de dados, sendo que no EMBASE tem um número maior de estudos clínicos[74]. Até o momento, em testes diagnósticos, não temos disponível comparação entre estes dois bancos de dados.

Avaliação da qualidade dos estudos

Idealmente, a estimativa da acurácia diagnóstica deve estar baseada em estudos com adequada qualidade metodológica, ou seja, estudos livres de viés. Existe uma ferramenta que pode ser utilizada para avaliar a qualidade dos relatos destes estudos, denominada de QUADAS (Quadro 1). Consiste de uma lista de questionamentos que devem ser avaliados na sua totalidade pelos autores e

classificados com respostas positivas, negativas ou não-conclusivas[75]. Devido à inexistência de um método amplamente aceito para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos, observa-se que em algumas metanálises vem sendo praticadas adaptações aos questionários de acordo com o estudo proposto[76]. Porém, parece que mais estudos são necessários para investigar a influência da qualidade metodológica nos resultados deste tipo de metanálise. Ainda são necessários estudos primários grandes e com delineamento adequado para responder a estas dúvidas [75]

Quadro 1: QUADAS*

Item	Descrição
1.	O espectro de pacientes é representativo dos que irão receber o teste na prática?
2.	Os critérios de seleção foram claramente descritos?
3.	O teste padrão-ouro é o correto para a condição alvo?
4.	O intervalo de tempo entre os testes é suficientemente pequeno para chegar à conclusão que a condição alvo não mudou entre os testes?
5.	Foi usado o padrão-ouro em toda a população ou uma seleção randômica para o diagnóstico? (viés de verificação parcial)
6.	Todos os pacientes receberam o mesmo padrão-ouro apesar do resultado do teste índice? (viés de verificação diferencial)
7.	O padrão-ouro é independente do teste índice? (viés incorporação)
8.	A execução do teste índice foi suficientemente descrita para permitir a reprodução do teste?
9.	A execução do padrão-ouro foi suficientemente descrita para permitir a reprodução do teste?
10.	A interpretação do teste índice foi feita sem o conhecimento do resultado do padrão-ouro (viés de revisão do teste)
11.	A interpretação do padrão-ouro foi feita sem o conhecimento do resultado do teste índice (viés de revisão do diagnóstico)
12.	Estavam disponíveis os mesmo dados clínicos quando o resultado dos testes foi interpretado, assim como ocorreria na prática?
13.	Os resultados do estudo foram passíveis de interpretação ou intermediários?
14.	As perdas ocorridas no estudo estão explicitadas?

QUADAS = Quality in diagnostic accuracy studies. Adaptado de Whiting e cols[75]

Heterogeneidade entre os estudos

A heterogeneidade refere-se ao alto grau de variabilidade nos resultados através dos estudos individuais e é muito comum em metanálises de testes diagnósticos. Em teoria todos os índices calculados poderiam ser escolhidos, mas idealmente, aqueles menos propensos a heterogeneidade seriam os ideais[77].

É fundamental analisarmos a heterogeneidade entre os estudos antes de realizar a combinação estatística dos estudos. É importante determinar o porquê que os estudos variaram entre si, se a variação foi ao acaso ou se houveram diferenças metodológicas[61].

Crítérios metodológicos e estatísticos podem ser utilizados para esclarecer as razões para heterogeneidade. Os critérios metodológicos se referem especificamente as características de cada estudo, como por exemplo: o acaso, as diferenças de delineamento, a forma de seleção de pacientes, diferenças nas intervenções terapêuticas aplicadas e na forma que os exames foram avaliados[61]. Uma causa específica de estudos de exames diagnósticos é a variação nos pontos de corte para os valores de referência do exame em estudo[78].

Interpretação dos gráficos de metanálise

A maioria das Revisões Sistemáticas e Metanálises são inicialmente apresentadas na forma de tabelas, as características dos estudos e os resultados encontrados. Gráficos do tipo floresta (do inglês, *Forests Plots*) são apresentados mostrando os principais índices verificados para os estudos individualizados e os seus intervalos de confiança na faixa de 95% (IC 95%). Eles fornecem uma visualização sumária de todos os dados verificados e também incluem uma

estimativa agrupada (ou sumária) deste índice. Geralmente mostrada como um desenho em formato de diamante na parte inferior do gráfico. Os índices para os estudos individuais podem ser apresentados por quadrados ou círculos com tamanhos proporcionais a sua ponderação para o cálculo do índice sumário. Os IC 95% são apresentados como linhas horizontais cortando os símbolos destas estimativas[79]. Os índices são agrupados através de médias ponderadas. Geralmente a ponderação está associada ao tamanho da amostra do estudo individualizado. Os agrupamentos em metanálises são realizados através de dois modelos estatísticos: modelo dos efeitos fixos ou modelo dos efeitos aleatórios. O modelo dos efeitos fixos mais usado é o de Mantel-Haenszel e o dos efeitos aleatórios, o de DerSimonian-Laird[61, 80]. O primeiro modelo assume que os estudos incluídos na metanálise estimam um índice verdadeiro e fixo, sendo as diferenças presentes nos estudos individuais ao acaso. O modelo dos efeitos aleatórios assume que os estudos da metanálise são amostras aleatórias de um universo teórico maior de todos os estudos sobre a questão pesquisada e que seus resultados são variações próximas a uma média de resultados totais. Este modelo incorpora duas possíveis fontes de variabilidades, os erros aleatórios intra-estudos e as possíveis variações entre estudos. Este é o modelo preferido no caso de estudos heterogêneos, pois considera as variações entre e intra-estudos e a estimativa agrupada gerada é mais conservadora apresentando um intervalo de confiança maior [79, 81]. A escolha e utilização de um índice sumário capaz de definir a acurácia diagnóstica de um teste laboratorial e sua conseqüente utilização para a tomada de decisão médica como evidência adequada não é um procedimento simples.

O método mais habitualmente utilizado é dos efeitos aleatórios e as formas de sumarização do desempenho do teste são combinação da sensibilidade e especificidade, combinação das razões de verossimilhança positiva e negativa, combinação de razões de chances diagnósticas, escores de efetividade diagnóstica e curvas sROC (*summary ROC* ou curva ROC comum).

A apresentação dos gráficos *Forest Plots* das medidas de acurácia diagnóstica mostra as estimativas individuais de cada estudo e seus intervalos de confiança; ofertando-nos uma clara apresentação visual sumária dos dados. Cada estudo contribui para um par de informações: taxa de verdadeiro positivos (sensibilidade) e taxa de falso positivos (1-especificidade). Por estas medidas serem relacionadas entre si e variarem de acordo com o ponto de corte usado é importante analisá-las como pares e também explorar o “efeito de limiar” nos resultados dos estudos[79]. A avaliação da heterogeneidade estatística dos valores de sensibilidade e especificidade obtidos nos diversos estudos pode ser realizada por meio dos testes Mann-Whitney U, teste Z, metarregressão ou por modelos de regressão logística e ainda o teste do X^2 com $k-1$ graus de liberdade (onde k é o número de estudos incluídos)[61].

A heterogeneidade dos resultados de razão de verossimilhança dos diversos estudos pode ser avaliada por meio de testes univariados, testes z e teste do X^2 . Um método interessante de avaliação de heterogeneidade é o da estatística Q de Cochrane ($Q = \sum w_i(\theta_i - \theta)^2$, onde w_i é o peso atribuído ao estudo na metanálise (por tamanho de amostra, por inversão ou tamanho da variância) e θ é o logaritmo da razão de verossimilhança média e θ_i é o valor do logaritmo da razão de verossimilhança de cada estudo)[61]. O valor de Q segue a distribuição do X^2 sob a hipótese de que a razão de verossimilhança é a mesma para todos os

estudos. Outra medida de heterogeneidade que pode ser obtida a partir desse valor Q é a estatística I^2 , que é chamada de medida de inconsistência. Essa estatística descreve a porcentagem de variabilidade do efeito que é devida à heterogeneidade e não por acaso[61]. Quando I^2 apresenta valor acima de 50%, considera-se que há heterogeneidade substancial[61].

A razão de chances diagnóstica (DOR) é a combinação dos valores mencionados acima. A DOR tem sido um índice comumente utilizado em parte por sofrer menor variação associada às características intrínsecas dos estudos, além de ser uma medida única para avaliação de acurácia diagnóstica, e por ser menos influenciado pela prevalência da doença na população[81, 82].

Uma das dificuldades em sumarizar os estudos avaliando testes diagnósticos é que os resultados podem variar em diferentes limiares de positividade (pontos de corte distintos para os resultados serem assumidos como positivos). É possível que sensibilidade e especificidade variem com os diferentes limiares, mas o DOR permaneça constante[77, 82]. O DOR oferece considerável vantagem em metanálise de estudos diagnósticos que combinam resultados de diferentes estudos em estimativas sumárias com aumentada precisão. Para considerar as variações possíveis no DOR associadas com diferentes limiares de positividade o modelo de regressão metanalítica ($D = \alpha + \beta S$) de Littenberg e Moses tem sido utilizado. Onde D é o logaritmo natural do DOR dos estudos individuais e o S é a expressão do critério de positividade para o teste. Esse modelo metanalítico conta com a regressão linear do logaritmo do DOR de um estudo (variável dependente) e a expressão do limiar de positividade daquele estudo (variável independente). Uma curva sumária da característica operacional relativa ou do receptor (curva sROC, do inglês, *summary receiver or relative*

operating characteristic) dos estudos pode então ser obtida após a transformação da linha de regressão. A sROC será simétrica e côncava. Ou seja, a heterogeneidade pode ser atribuída às diferenças entre limiares.

Heterogeneidade adicional associada a variações nas características dos estudos ou características clínicas podem ser avaliadas simultaneamente por adicionar estas variáveis como co-variadas ao modelo de regressão (metarregressão). A metarregressão, o uso de métodos de regressão para incorporar o efeito de fatores que co-variam em medidas sumárias de acurácia diagnóstica, tem sido usada para explorar heterogeneidade entre estudos. Em estudos diagnósticos, heterogeneidade pode resultar de muitas causas relacionadas às definições dos testes e métodos de referência, características operacionais dos testes, métodos de coleta dos dados e características dos pacientes. Co-variação pode ser introduzida em uma regressão com qualquer medida de desempenho do teste como variável dependente. Como com qualquer metarregressão, contudo, o tamanho da amostra corresponderá ao número de estudos na análise. Um pequeno número limitará o poder da regressão para detectar significantes efeitos, pois se assume que ausência de significância implica que nenhum fator influencia a relação entre sensibilidade e especificidade. Embora a metarregressão de múltiplas variáveis tenha vantagens, as características dos estudos estão freqüentemente muito associadas entre si, o que leva a colinearidade que cria dificuldade na interpretação do modelo de metarregressão. Sinais de alerta de colinearidade incluem correlações emparelhadas entre as variáveis, grandes mudanças em coeficientes causadas pela adição ou subtração de outras variáveis e altos erros padrão dos coeficientes. A mais comum técnica de metarregressão é aquela que insere co-

variação em sROC levando os DOR a variar pelas outras características dos estudos que não apenas pelo limiar de positividade do teste. A interpretação destas está geralmente associada à determinação se os fatores do estudo afetam o desempenho do teste[68, 83].

Na metarregressão os resultados são geralmente reportados como coeficientes de inclinação com seus intervalos de confiança. Uma variedade de métodos estatísticos incluindo dos mínimos quadrados, regressão logística e modelos hierárquicos podem ser usadas para metarregressão. Análises de subgrupos podem ser úteis para responder questões particulares quando há dados disponíveis em cada estudo[83].

Viés de publicação

Mesmo tomando todas as precauções necessárias na busca dos artigos corre-se o risco de haver viés de publicação, pois sabemos que a maior parte dos estudos publicados é de resultados positivos ou estatisticamente significativos [84, 85]. Alguns métodos para detectar viés de publicação vêm sendo desenvolvidos, sua aplicabilidade para testes diagnósticos não foi completamente explorada até o momento [86].

O viés de publicação na Revisão Sistemática pode se tornar evidente através da associação entre o tamanho do efeito e o tamanho de cada estudo primário, e pode ser examinado gráfica e/ou estatisticamente. O gráfico em funil, ou *funnel plot*, é a representação do viés de publicação. No *funnel plot*, o efeito do tratamento (ou da associação) - o *odds ratio* – de cada estudo que compõe a metanálise é representado no eixo horizontal, e o erro padrão do estudo, no eixo vertical[87]. A escala logarítmica é utilizada para garantir que efeitos de mesma

magnitude, mas de direções diferentes (OR de 0.5 e 2, por exemplo) fiquem equidistantes de 1. Os estudos com tamanhos amostrais pequenos ficam dispostos na parte inferior do gráfico, pois a precisão em estimar uma medida de associação, ou o efeito de um tratamento (erro padrão), é proporcional ao número de participantes[87]. Na ausência de viés, espera-se que os estudos primários fiquem dispostos no gráfico de maneira simétrica, assemelhando-se a um funil invertido. Assim, deve haver estudos demonstrando resultados positivos e negativos, de tamanhos pequenos e grandes, em proporção similar.

OBJETIVO

Produzir uma metanálise através da revisão sistemática de artigos científicos que avaliaram a possibilidade de substituir a dosagem da proteinúria de 24 h pela razão da medida de proteína/creatinina em amostra simples de urina de mulheres grávidas com suspeita de síndrome de pré-eclâmpsia.

MÉTODOS

O método utilizado para realizar o presente estudo está detalhadamente descrito no artigo anexado na seção de resultados.

RESULTADOS

Será apresentado a seguir o artigo produzido como resultado do presente trabalho versão inglês. Esta versão foi submetida ao periódico intitulado *Clinical Chemistry* e a documentação de submissão está anexada ao final desta sessão.

1 **Versão do artigo em inglês**

2 **Title: URINE PROTEIN-TO-CREATININE RATIO DIAGNOSTIC ACCURACY IN**
3 **PATIENTS WITH SUSPECTED PREECLAMPSIA SYNDROME: A SYSTEMATIC**
4 **REVIEW AND META-ANALYSIS OF DIAGNOSTIC STUDIES.**

5 **Running head:** Proteinuria in suspected preeclampsia: systematic review

6 **Authors:** Roberta Pozza^{1,2}; Bartira Ercilia Pinheiro da Costa¹; Domingos Otavio
7 d'Avila¹; Bernardo Lessa Horta³; Ivan Carlos Ferreira Antonello¹; Carlos Eduardo
8 Poli-de-Figueiredo¹.

9 ¹Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde (Nefrologia),
10 FAMED/IPB/HSL, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto
11 Alegre, Brazil; ²Unidade de Ensino de Urologia e Nefrologia e Urgências e
12 Emergências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul,
13 Caxias do Sul, Brazil; ³ Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia – Faculdade
14 de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. Pelotas, Brazil.

15 **Corresponding author:**

16 Name: Roberta Pozza

17 Address: Rua General Osório, 309/401 Bairro Centro. Bento Gonçalves – RS

18 Brazil - CEP-95700-000

19 Telephone: ++[55] (54) 3055-2214

20 Fax: ++ 55 51 3367700

21 E-mail: betpozza@terra.com.br

22 **Key words** – proteinuria, hypertensive pregnancy induced, meta-analysis,
23 eclampsia, sensitivity and specificity, urinalysis.

24 List abbreviations:

25 PUCRS – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

26 PCR – Proteinuria-to-creatininuria ratio

- 27 BIREME/OPAS/WHO or LILACS - Latin American and Caribbean Center on Health
- 28 Sciences
- 29 IBECs - Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud
- 30 SciELO – Scientific Electronic Library Online
- 31 CINAHL - Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
- 32 MeSH - Medical Subject Headings
- 33 MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
- 34 PubMed - Database of the US National Library of Medicine / National Institutes of
- 35 Health
- 36 QUADAS – A tool for the Quality Assessment of Studies of Diagnostic Accuracy
- 37 included in systematic reviews.
- 38 ROC - Receiver Operating Characteristic
- 39 LR - Likelihood ratio
- 40 S – Sensitivity
- 41 E – Specificity
- 42 STATA – Data Analysis and Statistical Software
- 43 TP – True positive
- 44 FN – False negative
- 45 FP – False positive
- 46 TN – True negative
- 47 CI – Confidence interval
- 48 R – Retrospective
- 49 P – Prospective
- 50 C – Clinic
- 51 H – Hospital
- 52 B – Beginning

- 53 F – Final
- 54 NA – Not available
- 55 Y – Yes
- 56 N – No
- 57 NC – **N**ot clear
- 58

ABSTRACT

59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81

Background: The laboratory gold standard test for identification of proteinuria in pregnant women is its measurement in a 24-hour urine sample. Urine protein-to-creatinine ratio in an isolated sample has been suggested as an option to a 24-hour urine collection. Proteinuria is a key feature of the preeclampsia syndrome. The current study aims at estimating the diagnostic accuracy of urine protein-to-creatinine ratio in comparison to 24 hours proteinuria determination in women with suspected preeclampsia syndrome.

Methods: Systematic review and meta-analysis was used in comparing the accuracy of the protein-to-creatinine ratio in isolated urine samples with 24-hour urine protein excretion from Medline and LILACS electronic databases (to Feb/10) as data source.

Results: The review included 14 studies with a total of 2,255 patients. Inclusion of a LILACS database search added one new paper to the sample. All the studies but two were cross-sectional in design. The method of urinary protein excretion evaluation differed among studies and was not mentioned in three. All the studies demonstrated significant correlation between protein-to-creatinine ratio and 24-hour proteinuria, with a coefficient greater than 0.500. Proteinuria-to-creatininuria ratio combined sensibility and specificity estimates were 86.6% (95% CI: 84.3-88.6) and 90.1% (95% CI: 88.2-91.7), respectively.

Conclusion: The pooled estimate suggests that protein-to-creatinine ratio in isolated urine samples may be used for diagnosis and follow-up of patients with suspected preeclampsia syndrome.

82

INTRODUCTION

83

84

85

86

87

88

89

90

Determination of the urinary protein excretion is an essential step in furthering the diagnosis on patients with hypertension in pregnancy. The laboratory gold standard test for identification of significant proteinuria in pregnant women is a 24-hour urine sample measurement - the usual cutoff-point being 300 mg/day(1). Hypertensive disorders of pregnancy remain a major cause of maternal and fetal morbidity and mortality. Hypertension occurs in approximately 10% of all pregnancies, where 2-8% may be complicated by preeclampsia(2). Preeclampsia was detected in 4.6% of low-risk pregnancies at São Lucas Hospital/PUCRS(3).

91

92

93

94

95

96

97

98

The quantification of proteinuria has been a key component for diagnosis, treatment and prognosis of renal diseases. Evidence suggests that the use of urine protein-to-creatinine ratio (PCR) in an isolated sample may be as reliable as 24-hour urine protein determination(4-7). To some, PCR may be even more accurate than 24-hour proteinuria, by circumventing a possibly inadequate 24-h urine collection(4). Appropriateness of PCR as a surrogate for 24-hour proteinuria has been evaluated in preeclampsia, a condition demanding the earliest possible diagnosis for maternal and fetal morbidity and mortality reduction, as well as lowering of treatment costs(8).

99

100

101

102

103

104

105

106

This systematic review and meta-analysis aims at gathering evidence, by assessing methodological quality and estimating the PCR diagnostic performance, in comparison with 24-hour urine protein determination. Three previous meta-analysis have been published on proteinuria in hypertension and pregnancy, two of them addressing specifically urine sample protein determination performance(9-11). Also, a prior systematic review evaluated the advantage of using spot-urine, instead of 24-hour urine collection(11). However, sample selection allowed inclusion of pregnant women with primary kidney disease, as well as normal and hypertensive individuals(11). Another study evaluated PCR and albuminuria-to-

107 creatininuria ratio on pregnant women with hypertension, yet did not discuss the laboratory
108 methods used – a potential source of heterogeneity(9).

109 The current study is a systematic review and meta-analysis to evaluate the possibility
110 of replacing 24-hour urinary protein excretion by PCR testing of isolated urine samples, in
111 pregnant women with suspected preeclampsia(12-16).

112

113 MATERIAL AND METHODS

114 Inclusion Criteria

115 The literature search incorporated manuscripts published in English, Spanish or
116 Portuguese that included individuals with hypertension in pregnancy, or suspected
117 preeclampsia, presenting performance data for PCR with a cutoff equal to or above 300
118 mg/day, in addition to the measurement of 24-hour protein excretion(1).

119 Search Strategy

120 An electronic search of the PubMed database and the Latin American and Caribbean
121 Center on Health Sciences (LILACS, also known by its original name -
122 BIREME/OPAS/WHO) was performed. It also included IBECs, SciELO, Cochrane
123 Pregnancy and Child Birthgroup Trials Register, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and
124 Allied Health Literature – from inception to Feb/2010 databases. The following searching
125 terms were used: spot protein-creatinine, random urine protein/creatinine ratio, protein-to-
126 creatinine ratio, 24-hour urine collection, proteinuria, pregnancy, toxemia, preeclampsia and
127 preeclampsia and their text descriptors - MeSH terms - matching the strategy suggested by
128 the Bayes Library for papers with emphasis in diagnostic tests (Supplemental Table
129 1)(17,18). The Medline-PubMed searches were conducted using two sensitivity and
130 specificity methodological filters for diagnostic tests - *Clinical Queries*.

131 Methodological Quality Evaluation

132 All the selected studies were analyzed with the QUADAS tool to assess the
133 methodological quality of studies(19).

134 Data Extraction

135 Table 1 explains the flowchart for studies selection. At phase I, paper abstracts were
136 independently reviewed by two reviewers to determine whether the articles contained original
137 research results (A and B), disagreements being settled by a third reviewer (C). All references
138 of review articles were selected and reviewed to improve search accuracy. During phase II,

139 all the included papers were assessed in full-text format (English full-text) to extract the
140 following data: title, author, year, sample size, age, gestational age, parity, percentage of
141 nulliparous, urine collection site, urine protein cutoff point for significant proteinuria,
142 laboratory methods for urine protein and creatinine determination, 24-hour urine collection
143 adequacy verification method (daily creatinine excretion, for instance), test evaluation (as
144 true and false positives, true and false negatives), number of pregnant women with
145 proteinuria greater than 2 g/day, area under the ROC curve and correlation test index
146 (Spearman), percentage of patients with other diseases (diabetes, hypertension), or with
147 normal pregnancies. Data extraction in that phase was carried out by one of the reviewers (A)
148 and reviewed by another one (C).

149 **Statistical Analysis**

150 Joint estimates (meta-analysis) were obtained by computing weighted-averages of
151 sensitivity and specificity of the included studies, using the random-effects model. Results
152 were expressed as means of summary measurements of these parameters and their 95%
153 confidence intervals (95% CI). The likelihood ratio (LR) was computed from estimates of
154 sensitivity and specificity resulting from the meta-analysis, through the formulas: positive LR
155 as the ratio between the sensitivity value (S) and 1 minus the specificity value [$S / (1-E)$];
156 negative LR as the ratio between 1 minus sensitivity and the test specificity [$1-S / (E)$](21). A
157 summary ROC curve was drawn by Moses' method(22). Analyses were summarized using a
158 Meta-Disc (version 1.4) software, available online(23). Publication bias assessment was
159 performed using a STATA 11.0 (Texas, USA, <http://www.stata.com>) funnel plot.

160

RESULTS

161

162 **Search strategy results**

163 PubMed electronic search identified 1,048 papers from methodological filters for
164 more sensitive diagnostic studies, and 70 for more specific studies. The search for specificity
165 with filters added two new articles to the study. In the BIREME database, a total of 323
166 papers were identified. Initially, 45 full-text-format papers were selected and eight additional
167 papers were identified in their references. In phase I, articles including only albuminuria-to-
168 creatininuria ratio evaluation were excluded from analysis. Additionally, studies that did not
169 evaluate PCR or 24-hour protein excretion, as well as studies with heterogeneous samples
170 including normal pregnant women, pregnant women with other diseases or patients without
171 suspected preeclampsia syndrome, were also excluded from analysis. At the end, 14 papers
172 met the inclusion criteria and underwent complete data extraction. The main reason for paper
173 exclusion was its structure such as being a review paper, communication, letter to the editor,
174 inadequate index test, or the absence of a gold standard.

175 **Characteristics of the included studies**

176 A total of 2,255 patients were included - a summarized population description is
177 presented in Table 2. All studies showed a clear definition of the blood pressure levels
178 required for the diagnosis of preeclampsia, as well as the cutoff point for proteinuria to
179 classify the test result as positive (24-hour proteinuria greater than 300 mg/dL) and
180 evaluation of PCR. Except for two retrospective analyses, all the others were cross-sectional
181 studies. Patients mean age was not reported in two studies and the average gestational age in
182 three(16,24-26). A majority of studies used the Jaffé method for urinary creatinine
183 determination, but several different methods were employed to evaluate urinary protein
184 concentration. One study reported ambulatory 24-hour urine collection samples exclusively;
185 the remaining included exclusively hospitalized patients or had mixed samples (data are

186 depicted in Table 3)(27). All the studies demonstrated significant correlation between PCR
187 and 24-hour proteinuria, with a correlation coefficient greater than 0.500.

188 **Methodological quality of included studies**

189 Table 4 summarizes the methodological quality of studies - all had adequate
190 QUADAS scores (> 7)(20).

191 **Sensitivity, specificity and likelihood ratio for proteinuria-to-creatininuria ratio**

192 The meta-analysis of the 14 studies resulted in a sensitivity of 86.6% (95% CI: 84.3-
193 88.6%) and a specificity of 90.1% (95% CI: 88.2-91.7%) for PCR. Figure 1 depicts results of
194 individual studies, combined with sensitivity and specificity estimates. The chart analysis
195 suggests that sensitivity and specificity values are heterogeneous. The positive likelihood
196 ratio was 8.7 (95% CI: 7.1-10.7), and the negative was 0.1 (95% CI: 0.1-0.2) – these data are
197 displayed at Table 3. Thus, it is possible to estimate as 8.7 times more likely that the PCR
198 will be positive in a patient with preeclampsia than in a patient without the condition.
199 Furthermore, the probability of a negative test occurring in a patient with preeclampsia is 0.1
200 times lower than a negative test in a pregnant patient without preeclampsia. The ROC curve
201 with distinct studies is provided as a supplementary file (see supplementary data Figure 1).

202 **Heterogeneity among studies**

203 Some possible sources of heterogeneity were investigated - collection place (clinic,
204 hospital or both) of the 24-hour urine sample, laboratory method for protein determination,
205 adequacy of 24-hour urine collection criteria, time of index test collection and percentage of
206 patients with severe proteinuria (greater than 2 g/day). Regarding methodological quality,
207 most studies did not significantly differ. None let it be known whether laboratory staff
208 performed blind tests or not. Proteinuria cutoff point differed among studies, in relation to
209 positively diagnosing preeclampsia, with higher sensitivity and specificity for urine protein
210 equal to or greater than 300 mg/day. Table 5 depicts studies distribution according to their
211 index test value - less than, equal to, or greater than 0.3.

212 **Publication bias**

213 The funnel plot suggests a publication bias in which studies of small sample size

214 probably would not have been published (see supplementary data Figure 2).

215

216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241

DISCUSSION

Preeclampsia is a complex condition, with low accuracy predictive and diagnostic tests(28). The estimate of urinary protein excretion as the laboratory diagnostic test goes through several shortcomings with regards to urine collection and laboratory measurements. Lack of agreement persists, regarding the precision of tests to quantify protein excretion - spot-urine sample or timed 24-hour sample collection. Pregnancy interruption - often the choice therapeutic decision - may preclude a 24-hour urine collection, thus dispensing with proper evaluation. The current study supports the thought that urine PCR may be useful on diagnosing and monitoring pregnant women with suspected preeclampsia syndrome.

This diagnostic studies systematic review and meta-analysis suggests that PCR, in estimating urinary protein excretion on isolated samples, performs adequately in patients with suspected preeclampsia, with sensitivity and specificity values close to 90%. Some heterogeneity between studies was found, despite similarities in design, protocol and participants main characteristics. Several estimates were performed in search of potential heterogeneity determinants, such as place and adequacy of the 24-hour urine collection, urine collection time and laboratory methods. In all such analyses, heterogeneity remained high (above 50%). Depiction of the diagnostic test used was unavailable in three papers(16,27,29), which is an important feature in performing diagnostic tests meta-analysis. Lindheimer and Kanter analyzed differences among sensitivities of tests - biuret method had sensitivity greater than 80%, while others (sulfosalicylic acid, pyrogallol, benzethonium chloride and Bradford's method) demonstrated sensitivities below 10%(2). Current evidence points to the absence of a distinctive method to be held as the gold standard for urine protein detection - some authors recommend the biuret method for total protein determination, yet analysis with sulphosalicylic acid is more sensitive than that with trichloroacetic acid(30). An important feature to be taken into account is the percentage of patients with severe proteinuria – such data have been provided in only a few studies. Furthermore, definition of *severe* proteinuria

242 ranged from 2.0 to 5.0 g/day, possibly due to lack of consensus regarding its best setting
243 value(2). It has been known that the heavier the proteinuria, the greater the risk for adverse
244 events, hence, a poorer prognosis(2). It should also be remembered, when analyzing results of
245 tests correlation, how important knowing the percentage of patients with heavy proteinuria is,
246 since the risk of false positive results diminishes as proteinuria increases. This may be due to
247 the high heterogeneity among studies, thus modifying the index test best-point
248 performance(31). Current data suggest that the use of spot-urine samples to estimate urinary
249 protein excretion can be recommended as a surrogate for 24-hour protein determinations -
250 urine collection is made easier and faster results are achieved, with noticeable advantages for
251 patients' clinical management.

252 The current systematic review and meta-analysis was designed with strict patient
253 inclusion criteria, in order to analyze individuals with suspected preeclampsia, having a clear
254 preeclampsia diagnosis definition. Blinding of the laboratory staff as to urine analysis was
255 unclear in the included studies, even though in laboratory tests evaluation an open study
256 design is not always considered a source of bias(18,32). There were no cohort studies, so that
257 some of the included patients' diagnosis might be wrong, albeit this reflects real life clinical
258 practice(21). Quality assessment of studies is an essential step in a systematic review, despite
259 the lack of consensus as to which instrument to apply. There is no specific evaluation method
260 for observational studies(33). Consensus is also lacking on whether the quality assessment
261 should be based on the value of total scores for each study, or to consider the scores on each
262 item(33). All the included studies had a minimum score of 9, yet none fulfilled all criteria,
263 suggesting that a design suitable to answer this question has yet to be created.

264 The PubMed search strategy was carried out using established methodological filters
265 for systematic reviews of diagnostic test(18,34,35). The LILACS database allows the use of
266 methodological filters, although it allows fewer descriptors for diagnostic tests. Unlike
267 clinical trials, the records for diagnostic studies are still in their initial stage. Regarding

268 publication bias, the funnel-plot demonstrated that more than 5% of the studies were outside
269 the triangle and that studies of small sample size were less likely to have been published(21).

270 Among the previous systematic published reviews , one examined the accuracy of
271 PCR sample in a very heterogeneous group of patients with kidney disease, also including
272 patients with preeclampsia. Those previous publications did not include a LILACS database
273 search, thus excluding one extra study from their sample. Despite such limitations, use of
274 meta-analysis for summarization of the results is an encouraging characteristic of this
275 systematic review(21). Considering the previous reviews performed to date and their varied
276 approaches, results are in agreement with those of the current study - no analysis has reached
277 high sensitivity and specificity, suggesting that one must approach the subject with a broader
278 perspective. Preeclampsia is a multisystem syndrome with unknown etiology,
279 pathophysiology not entirely understood, with several definitions, presenting under several
280 clinical expressions and differing severity.

281 PCR in isolated urine samples is a low cost, easy to collect, fast to perform test,
282 available in virtually any health facility provided with a basic clinical laboratory. Evidence
283 from this study suggests that proteinuria-to-creatininuria ratio can be used for the initial
284 diagnosis on pregnant women with suspected preeclampsia. Randomized clinical trials and
285 economic analysis may help to assess what the impact of this test against clinically relevant
286 outcomes may be. It is suggested that urinary protein evaluation by the PCR, instead of 24-
287 hour proteinuria, is perfectly adequate in the clinical setting of women with suspected
288 preeclampsia.

289

290

ACKNOWLEDGMENTS

291

The Nephrology Laboratory (IPB) is thankful for the financial support of CNPq,

292

CAPES, FAPERGS-MS, HSL Nephrology Division, Hospital São Lucas, Pontifícia

293

Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Porto Alegre, Brazil). Poli-de-

294

Figueiredo is a CNPq researcher.

295

296

REFERENCES

- 297
- 298 1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working
299 Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*
300 2000;183(1):S1-S22.
- 301 2. Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the
302 need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol*
303 2010;115(2):365-75.
- 304 3. Galão AO, Pinheiro da Costa BE; d'Avila DO; Poli de Figueiredo CE.
305 Erythrocyte L-arginine transport in normal and hypertensive pregnancy
306 [abstract]. *Hypertens Pregnancy* 2000;19(s1):73.
- 307 4. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine
308 samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med*
309 1983;309(25):1543-6.
- 310 5. Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson JD. Protein creatinine index and Albustix
311 in assessment of proteinuria. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6397):929-32.
- 312 6. Baumelou A, Colin B, Thiollieres JM, Percheron F, Legrain M. [Quantification
313 of proteinuria by measurement of the protein/creatinine ratio]. *Presse Med*
314 1987;16(7):343-5.
- 315 7. Kristal B, Shasha SM, Labin L, Cohen A. Estimation of quantitative proteinuria
316 by using the protein-creatinine ratio in random urine samples. *Am J Nephrol*
317 1988;8:198-203.
- 318 8. Crossen JS, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Leeflang MM, Meads CA et
319 al. Are tests for predicting pre-eclampsia good enough to make screening
320 viable? A review of reviews and critical appraisal. *Acta Obstetrica et*
321 *Gynecologica Scandinavica* 2009;88(7):758-765.

- 322 9. Cote AM, Firoz T, Mattman A, Lam E M, von Dadelszen P, Magee LA.
323 Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in
324 hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ* 2008;336(7651):1003-
325 6.
- 326 10. Papanna R, Mann L K, Kouides RW, Glantz JC. Protein/creatinine ratio in
327 preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2008;112(1):135-44.
- 328 11. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements
329 on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic
330 review. *Clin Chem* 2005;51(9):1577-1586.
- 331 12. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/creatinine
332 ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am*
333 *J Obstet Gynecol* 2003;189(3):848-52.
- 334 13. Al RA, Baykal C, Karacay O, Geyik PO, Altun S, Dolen I. Random urine
335 protein-creatinine ratio to predict proteinuria in new-onset mild hypertension in
336 late pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104(2):367-71.
- 337 14. Yamasmit W, Wongkitisophon K, Charoenvidhya D, Uerpairojkit B,
338 Chaithongwongwatthana S. Correlation between random urinary protein-to-
339 creatinine ratio and quantitation of 24-hour proteinuria in preeclampsia. *J Med*
340 *Assoc Thai* 2003;86(1):69-73.
- 341 15. Lindow SW, Davey DA. The variability of urinary protein and creatinine
342 excretion in patients with gestational proteinuric hypertension. *Br J Obstet*
343 *Gynaecol* 1992;99(11):869-72.
- 344 16. Young R, Buchanan RJ, Kinch RA. Use of the protein/creatinine ratio of a
345 single voided urine specimen in the suspected pregnancy-induced
346 hypertension. *J Fam Pract* 1996;42 (4):385-90.

- 347 17. Haynes RB. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong
348 studies of diagnosis from Medline: analytical survey. *Bmj*
349 2004;328(7447):1040-0.
- 350 18. Battaglia M. *The Bayes Library of Diagnostic Studies and Reviews*. 2 ed.
351 2002. 1-60.
- 352 19. Westwood ME, Whiting PF, Kleijnen J. How does study quality affect the
353 results of a diagnostic meta-analysis? *BMC Med Res Methodol* 2005;5(1):20.
- 354 20. Whiting PF, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The
355 development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of
356 diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*
357 2003;3:25.
- 358 21. Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening test,
359 in *Systematic Reviews in Health Care - Meta-Analysis in Context*, M. Egger,
360 G.D. Smith, and D.G. Altman, Editors. 2001, BMJ Publishing Group: England.
361 p. 248-282.
- 362 22. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a
363 diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and
364 some additional considerations. *Stat Med* 1993;12(14):1293-316.
- 365 23. Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-Disc: a
366 software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol*
367 2006;6:31.
- 368 24. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved methods of assessing
369 proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*
370 1997;104(10):1159-64.

- 371 25. Rodriguez-Thompson D, Lieberman ES. Use of a random urinary protein-to-
372 creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy.
373 Am J Obstet Gynecol 2001;185(4):808-11.
- 374 26. Dwyer BK, Gorman M, Carroll IR, Druzin M. Urinalysis vs urine protein-
375 creatinine ratio to predict significant proteinuria in pregnancy. Journal of
376 Perinatology 2008;28(7):461-467.
- 377 27. Tejedor A, Usandizaga M. Cociente proteínas/creatinina en muestra de orina
378 para la estimación de proteinuria en gestantes con sospecha de
379 preeclampsia. Prog Obstet Ginecol 2005;48(7):333-7.
- 380 28. Cnossen JS, van der Post JA, Mol BW, Khan KS, Meads CA, ter Riet G.
381 Prediction of pre-eclampsia: a protocol for systematic reviews of test
382 accuracy. BMC Pregnancy Childbirth 2006; 6:29.
- 383 29. Rizk DE, Agarwal MM, Pathan JY, Obineche EN. Predicting proteinuria in
384 hypertensive pregnancies with urinary protein-creatinine or calcium-creatinine
385 ratio. J Perinatol 2007;27(5):272-7.
- 386 30. Waller KV, Ward KM, Mahan JD, Wismatt DK. Current concepts in
387 proteinuria. Clin Chem 1989;35(5):755-65.
- 388 31. Aggarwal N, Suri V, Soni S, Chopra V, Kohli HS. A prospective comparison of
389 random urine protein-creatinine ratio vs 24-hour urine protein in women with
390 preeclampsia. Medscape J Med 2008;10(4):98.
- 391 32. Gatsonis CA, Paliwal P. Meta-analysis of diagnostic and screening test
392 accuracy evaluations: A methodologic primer. AJR 2006;187:271-81
- 393 33. Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing
394 the quality of controlled clinical trials. BMJ 2001;323(7303):42-6.

- 395 34. Bachmann LM, Coray R, Estermann P, ter Riet G. Identifying diagnostic
396 studies in MEDLINE: reducing the number needed to read. *J Am Med Inform*
397 *Assoc* 2002;9(6):653-8.
- 398 35. Wilczynski NL, Haynes RB. Optimal search filters for detecting quality
399 improvement studies in Medline. *Qual Saf Health Care* 2010.
- 400 36. Ramos JG, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YL, Barros EG. Urinary
401 protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertens*
402 *Pregnancy* 1999;18(3):209-18.
- 403 37. Wheeler TL, Blackhurst DW, Dellinger EH, Ramsey PS. Usage of spot urine
404 protein to creatinine ratios in the evaluation of preeclampsia. *Am J Obstet*
405 *Gynecol* 2007;196(5):465 e1-4.
- 406 38. Robert M, Sepandj F, Liston RM, Dooley KC. Random protein-creatinine ratio
407 for the quantitation of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol*
408 1997;90(6):893-5.
- 409 39. Leanos-Miranda A, Marquez-Acosta J, Romero-Arauz F, Cardenas-
410 Mondragon GM, Rivera-Leanos R, Isordia-Salas I, et al. Protein:Creatinine
411 Ratio in Random Urine Samples Is a Reliable Marker of Increased 24-Hour
412 Protein Excretion in Hospitalized Women with Hypertensive Disorders of
413 Pregnancy. *Clinical Chemistry* 2007;53(9):1623-1628.
- 414

415

416

TABLES

Table 1: Flowchart for studies selection.

	US National Library of Medicine		Latin-American Center/Caribbean and Health Science Information			
	PubMed		BIREME			
	MEDLINE		LILACS	IBEC S	COCHRAN E LIBRARY	SCIEL O
	▼		▼	▼	▼	▼
Sensibility		Specificity				
1048		70				
Titles and abstracts selected	1050		120	14	166	23
Reviewer A	40		3	1	0	0
Reviewer B	54		3	1	0	0
Consensus: (Reviewers A+B+C)	41					
References	8		0	0	0	0
	▼		▼	▼	▼	▼
Total	49		3	1	0	0
Titles and abstracts selected n=1373						

▼ Phase I

Integral text selected (n = 53)

▼ Phase II

Excluded studies (n = 39):

Normal pregnancy or pregnant with other pathologies without PHI suspect (n = 9)

Inadequate index test or gold standard (n = 11)

Pregnant not included (n = 1)

Reviews, systematic reviews and meta-analysis, communications (n=15)

Publication in polish (n= 1)

No sample data (n = 2)



Articles included in the revision: n = 14

Table 2: Reported summary measures of sensitivity, specificity and likelihood ratios

Study	N	TP/FN	FP/TN	Sens % (95% CI)	Espec % (95% CI)	LR (+) (95% CI)	LR (-) (95% CI)
Saudan(24)	100	58/4	3/35	93.5% (84.3 - 98.2)	92.1% (78.6 – 98.3)	11.8 (3.9 - 57.8)	0.1 (0.02 – 0.2)
Ramos(36)	47	22/1	1/23	95.7% (78.1 – 99.9)	95.8% (78.9 –99.9)	22.8 (3.7- 999)	0.04 (0.001 – 0.3)
Durnwald(12)	220	136/32	23/29	81% (74.2 – 86.6)	55.8% (41.3 – 69.5)	1.8 (1.3 – 2.8)	0.3 (0.2 - 0.6)
Al(13)	185	31/8	38/108	79.5 % (63.5 – 90.7)	74 % (66.1- 80.9)	3.0 (1.9 - 4.7)	0.3 (0.1- 0.5)
Wheeler(37)	126	59/9	13/45	86.8% (76.4 – 93.8)	86.2% (74.6 – 93.9)	6.3 (3 – 15.3)	0.1 (0.06 – 0.3)
Aggarwal(31)	120	89/15	6/10	85.6% (77.3 – 91.7)	62.5% (35.4 – 84.8)	2.3 (1.2 – 6)	0.2 (0.1- 0.6)
Tejedor(27)	28	4/5	3/16	44.4% (13.7 – 78.8)	84.2% 60.4 – 96.6	2.8 (0.3-23.1)	0.7 (0.2 - 1.4)
Young(16)	45	15/11	0/19	57.7% (36.9 – 76.6)	100% (82.4 - 100)	577 (2.1-776)	0.4 (0.2 – 0.8)
Robert(38)	71	28/2	4/37	93.3% (77.9 – 99.2)	90.2% (76.9 – 97.3)	9.5 (3.4-36.7)	0.1 (0.001 – 2.3)
Rodriguez(25)	138	68/8	17/52	89.5% (80.3 – 95.3)	75.4% (63.5 – 84.9)	3.6 (2.2 – 6.3)	0.1 (0.05 – 0.3)
Yamasmit(14)	42	26/3	1/12	89.7% (72.6 – 97.8)	92.3% (64.0 – 99.8)	11.6 (2 – 81.5)	0.1 (0.02 – 0.4)
Rizk(29)	83	35/16	7/25	68.6% (54.1 – 80.9)	78.1% (60.0 – 90.7)	3.1 (1.3 – 8.7)	0.4 (0.2 - 0.8)
Leanos-Miranda(39)	927	282/5	8/632	98.3% (96 – 99.4)	98.8% (97.6 – 99.5)	81.9 (40 – 198.8)	0.01 (0.006 – 0.04)
Dwyer(26)	116	37/19	3/57	66.1% (52.2-78.2)	95% (86.1- 99)	13.2 (3.7 – 78.2)	0.3 (0.2 – 0.5)

	Meta-analysis	2255	890/138	127/1100	86.6% (84.3 – 88.6)	90.1% (88.2 – 91.7)	8.7 (7.1-10.7)	0.1 (0.1-02)
417	TP = true positive; FN = false negative; TN = true negative; FN = false negative; Sens = sensibility;							
418	Spec = specificity; LR+ = positive likelihood ratio; LR - = negative likelihood ratio; CI = confidence							
419	interval.							

Table 3: Sample characteristics in the studies included.

Study	Author	Study design (R or P)	Mean age (years)/ Mean gestational age (weeks)	Parity/ Nulliparous (%)	Urine collection site (H or A)	Urine index test (B or F)	Proteinuria laboratory method	Creatinine laboratorial method	Adequacy criteria 24h urine (YES)	Patients with proteinuria > 2 g (%)
1	Saudan (24)	P	NA/NA	NA/NA	H	B	Benzethonium	Jaffe	YES	14
2	Ramos (36)	P	29.3/35.1	0.83/NA	H	B	Sulfosalicylic acid	Jaffe	YES	21.28
3	Durnwald (12)	P	26.1/36.5	NA/NA	C and H	B	Biuret	Jaffe	YES	8.2
4	Al (13)	R	30/32	NA/54	H	B	Trichloroacetic acid	Jaffe	YES	41
5	Wheeler (37)	P	26.6/34	NA/56	H	B	Biuret	Jaffe	NA	NA
6	Aggarwal (31)	P	26/32	NA/66	H	F	Biuret	Jaffe	YES	18.3
7	Tejedor (27)	P	32/34	NA/64.2	C	B	NA	NA	NA	NA
8	Young (16)	P	NA/33.4	1.78/NA	H	B and F	NA	NA	NA	NA
9	Robert (38)	P	29/34	NA/73.2	H	B	Pyrogallol	Immunohidrolase	NA	NA
10	Rodriguez (25)	R	30/NA	NA/52	NA	B	Pyrogallol	Jaffe	NA	0.72
11	Yamasmit (14)	P	30.6/35	NA/47.6	H	B	Pyrogallol	Jaffe	NA	14.3
12	Rizk (29)	P	29.4/32.1	2.1/65.1	C and H	B	NA	NA	YES	4.8
13	Leanos-Miranda (39)	P	28.6/33	NA/74	H	B and F	Bradford	Jaffe	YES	NA
14	Dwyer (26)	P	30.8/NA	NA/41	C and H	B and F	Pyrogallol	Jaffe	YES	2.59

R=Retrospective; P=Prospective; C=Clinic; H=Hospital; B=Beginning; F=Final; NA= Not available.

Table 4: Studies included methodological quality evaluation by QUADAS* protocol.

	Saudan (24)	Ramos (36)	Durnwald (12)	Al (13)	Wheeler (37)	Aggarwal (31)	Tejedor (27)	Young (16)	Robert (38)	Rodriguez (25)	Yamasmit (14)	Rizk (29)	Leanos-Miranda (39)	Dwyer (26)
Number of subjects	100	47	220	185	126	120	28	45	71	138	42	83	927	116
Patients spectrum	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Inclusion criteria	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Gold standard	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Time period	Y	Y	Y	Y	Y	AY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Partial verification bias	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Differential verification bias	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Incorporation bias	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Index test execution	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Gold standard execution	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Revision bias test	Y	Y	Y	Y	Y	NC	Y	NC	Y	Y	Y	Y	NC	NC
Diagnostic revision bias	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Clinic data	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Study results	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Withdrawals	N	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Total	10	11	10	12	10	11	9	9	12	12	12	12	11	11

* QUADAS = *Quality in diagnostic accuracy studies*; Y= Yes; N= No; NC = Not clear.

Table 5: Studies included distribution by P/C cutoff to proteinuria ≥ 300 mg/24h.

Cutoff	Studies	Sensibility	Specificity
< 0.3	Saudan (24)	93.5	92.1
	Al (13)	79.5	74
	Wheeler (37)	86.8	77.6
	Rodriguez (25)	89.5	75.6
	Dwyer (26)	66.1	95
0.3	Durnwald (12)	81	55.8
	Tejedor (27)	44	84.2
	Young (16)	57.7	100
	Robert (38)	93.3	90.2
	Leanos-Miranda (39)	98.3	98.8
> 0.3	Ramos (36)	95.7	95.8
	Aggarwal (31)	85.6	62.5
	Yamasmit (14)	89.7	92.3
	Rizk (29)	68.6	78.1

LEGEND TO FIGURES

Figure 1: Specificity and sensibility from individual and combined estimation of the proteinuria-to-creatininuria ratio in included samples studies.

FIGURES

Figure 1: Forrest plots

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary Table 1: Electronic search terms.

PubMed

Clinical Queries – Sensibility/Specificity

((spot protein-creatinine ratio or protein-to-creatinine ratio or 24-hour urine collection or proteinuria or random urine protein/creatinine ratio) and (pregnancy or preeclampsia or pre-eclampsia or toxemia))) AND (Diagnosis/Broad[filter]) AND (Humans[Mesh] AND Female[MeSH Terms] AND ("1"[PDat] : 2010/02/28"[PDat]))

MeSH = Medical Subject Heading PDat = Date

BIREME OPAS OMS

Pregnancy [words/MeSH] or preeclampsia [words] and proteinuria [words/MeSH]

Supplementary Data Figure 1: ROC curve summary

Supplementary Data Figure 2: Studies included in *Funnel Plot* graph.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Revisão sistemática com metanálise de testes diagnósticos é um método com utilização crescente e em desenvolvimento. Desconhecemos no Brasil qualquer grupo com experiência nesta metodologia, inclusive no grupo da Cochrane do Brasil. Iniciei a experiência nesta área no mestrado com um estudo bastante restritivo. Estudo com metanálise na pré-eclâmpsia foi também realizado no Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, porém a metanálise não era de testes diagnósticos[76].

Este tipo de estudo é um procedimento trabalhoso, complicado, porém extremamente interessante de ser aplicado. O presente artigo faz parte de uma das linhas de pesquisa do Laboratório de Nefrologia do Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS que investiga os transtornos hipertensivos da gestação. O diagnóstico rápido e acurado desta doença é um aspecto fundamental no manejo clínico e estudo destas pacientes. A proteinúria é um dos critérios para o diagnóstico. No nosso hospital e em outros serviços não existe conduta uniforme em relação ao método de escolha para avaliar a excreção urinária de proteínas. A tendência é que os nefrologistas prefiram a dosagem da proteína em amostra corrigida pela creatinina e que os obstetras prefiram a coleta de 24 horas. A recomendação do *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* é para o uso da proteinúria de 24 horas como medida de referência [26]. Do ponto de vista prático, a análise da amostra nos proporciona uma resposta mais

rápida e tem sido utilizada com freqüência nos pacientes nefropatas. Baseados nessas dúvidas decidiu-se realizar um estudo investigando esta questão.

A Medicina Baseada em Evidências qualifica a metanálise, juntamente com os estudos clínicos randomizados, como o mais alto nível de evidência científica. Recentemente, temos observado o surgimento de um número maior de metanálises de testes diagnósticos.

Portanto, a proposta desta tese foi realizar uma revisão sistemática e metanálise de testes diagnósticos. Uma das nossas maiores dificuldades foi encontrar *experts* nessa área, e que pudessem contribuir no planejamento do estudo até o momento da análise.

A metodologia de revisões sistemáticas com metanálise de testes diagnósticos é complexa e ainda está em desenvolvimento. Em contraste ao campo dos estudos randomizados, diretrizes didáticas e revisões sistemáticas de estudos diagnósticos vêm apenas recentemente sendo desenvolvidas.

Esta tese é o resultado de um trabalho que vem sendo desenvolvido desde a dissertação do mestrado e serve como alicerce para o desenvolvimento de linha de pesquisa em metanálise.

BIBLIOGRAFIA

1. Spector, N., *Manual para Redação de Teses, Dissertações e Projetos de Pesquisa*. 1997, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 117 p.
2. Sackett, D.L., et al., *Evidence based medicine: what it is and what it isn't*. Bmj, 1996. **312**(7023): p. 71-2.
3. Jadad, A.R., D.J. Cook, and G.P. Browman, *A guide to interpreting discordant systematic reviews*. Cmaj, 1997. **156**(10): p. 1411-6.
4. Brouwers, M.C., et al., *Evidence-based health care and the Cochrane Collaboration*. Clin Perform Qual Health Care, 1997. **5**(4): p. 195-201.
5. *Medline/Pubmed*. [cited 2010 24 november]; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>]
6. Shojania, K.G. and L.A. Bero, *Taking advantage of the explosion of systematic reviews: an efficient MEDLINE search strategy*. Eff Clin Pract, 2001. **4**(4): p. 157-62.
7. *Pubmed/Clinical Queries*. [cited 2010 24 november]; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/clinical/>]
8. Ginsberg, J.M., et al., *Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria*. N Engl J Med, 1983. **309**(25): p. 1543-6.
9. Kristal, B., et al., *Estimation of Quantitative Proteinuria by Using the Protein-Creatinine Ratio in Random Urine Samples*. Am J Nephrol, 1988. **8**: p. 198-203.
10. Baumelou, A., et al., [*Quantification of proteinuria by measurement of the protein/creatinine ratio*]. Presse Med, 1987. **16**(7): p. 343-5.

11. Pozza, R., B.E. Pinheiro da Costa, and C.E. Poli de Figueiredo, *Revisão sistemática e metanálise de testes diagnósticos: o uso da razão proteinúria/creatininúria em amostra para avaliação de proteinúria de 24 horas na pré-eclâmpsia* in *Pós-graduação em Medicina em Ciências da Saúde*. 2007, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul: Porto Alegre. p. 66.
12. Kark, R.M. and D.T. Moore, *The life, work, and geological collections of Richard Bright, M.D. (1789-1858); with a note on the collections of other members of the family*. Arch Nat Hist, 1981. **10**(1): p. 119-51.
13. Brenner, B.M. and F.C. Rector, *Brenner & Rector's the kidney*. 7th ed. 2004, Philadelphia, Pa.: Saunders.
14. Culleton, B.F., et al., *Proteinuria as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in older people: a prospective study*. Am J Med, 2000. **109**(1): p. 1-8.
15. Kannel, W.B., et al., *The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study*. Am Heart J, 1984. **108**(5): p. 1347-52.
16. Ruggenti, P., A. Perna, and G. Remuzzi, *Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria*. Kidney Int, 2003. **63**(6): p. 2254-61.
17. Methven, S., et al., *Assessing proteinuria in chronic kidney disease: protein-creatinine ratio versus albumin-creatinine ratio*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(9): p. 2991-6.
18. Shaw, A.B., P. Risdon, and J.D. Lewis-Jackson, *Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria*. Br Med J (Clin Res Ed), 1983. **287**(6397): p. 929-32.
19. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(2 Suppl 1): p. S1-266.
20. *Caring for Australasians with renal impairment (CARI) 2003* [cited 2010 October]; www.cari.org.au]. Available from: www.cari.org.au

21. *National clinical guideline for the early identification and management of adults in primary and secondary care*, in *Chronic kidney disease*, R.C.o. Physicians, Editor. 2008, National Collaborating Centre for Chronic Conditions at the Royal College of Physicians.
22. *Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline*, S.I.G. Network, Editor. 2008: Edinburgh.
23. Waller, K.V., et al., *Current concepts in proteinuria*. Clin Chem, 1989. **35**(5): p. 755-65.
24. Morales, J.V., <Proteinúria: avaliação clínica e laboratorial>. Revista HCPA, 2000. **20**(3): p. 264-274.
25. Lindheimer, M.D. and D. Kanter, *Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach*. Obstet Gynecol, 2010. **115**(2 Pt 1): p. 365-75.
26. *Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **183**(1): p. S1-S22.
27. Steegers, E.A., et al., *Pre-eclampsia*. Lancet, 2010. **376**(9741): p. 631-44.
28. Duley, L., *The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia*. Seminars in Perinatology, 2009. **33**(3): p. 130-137.
29. Gaio, D.S., et al., *Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women*. Hypertens Pregnancy, 2001. **20**(3): p. 269-81.
30. Galão, A.O., et al., *Erythrocyte L-arginine transport in normal and hypertensive pregnancy [abstract]*. Hypertens Pregnancy, 2000. **19**(s1): p. 73.
31. Dekker, G.A., J.W. Makovitz, and H.C. Wallenburg, *Prediction of pregnancy-induced hypertensive disorders by angiotensin II sensitivity and supine pressor test*. Br J Obstet Gynaecol, 1990. **97**(9): p. 817-21.

32. Crossen, J.S., et al., *Are tests for predicting pre-eclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2009. **88**(7): p. 758-765.
33. Meads, C.A., et al., *Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling*. Health Technol Assess, 2008. **12**(6): p. iii-iv, 1-270.
34. Lindheimer, M.D.R., J.M.; Cunningham, F.G.; Chesley, L., *Introduction, history, controversies and definitions*, in *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*, A. Lange, Editor. 1998: Stamford. p. 3-41.
35. Redman, C.W.G., *The definition of pre-eclampsia*, in *Hypertension and pregnancy*. 1987, Perinatology Press: London. p. 3-13.
36. Aleksandrov, N.A., W. Fraser, and F. Audibert, *Diagnosis, management, and evaluation of hypertensive disorders of pregnancy*. J Obstet Gynaecol Can, 2008. **30**(11): p. 1000; author reply 1000-1.
37. Akinkugbe A GN, K.-S.P.E.A., *The hipertensive disorders of pregnancy; Report of a WHO Study Group*, W.H. Organization, Editor. 1987.
38. Davey, D.A. and I. MacGillivray, *The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1988. **158**(4): p. 892-8.
39. Brown, M.A., et al., *The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: executive summary*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2000. **40**(2): p. 133-8.
40. Lowe, S.A., et al., *Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2009. **49**(3): p. 242-6.
41. *ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002*. Obstet Gynecol, 2002. **99**(1): p. 159-67.
42. Lindheimer, M.D., S.J. Taler, and F.G. Cunningham, *Hypertension in pregnancy*. J Am Soc Hypertens, 2008. **2**(6): p. 484-94.

43. Milne, F., et al., *The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community*. Bmj, 2005. **330**(7491): p. 576-80.
44. *Diretrizes Brasileiras de Hipertensão*. Jornal Brasileiro de Nefrologia, 2010. **32**(1).
45. Odegard, R.A., et al., *Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia*. BJOG, 2000. **107**(11): p. 1410-6.
46. Brown, M.A., et al., *The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)*. Hypertens Pregnancy, 2001. **20**: p. IX-XIV.
47. Ramos, J.G.L.B., E. G.; Martins-Costa, S., *Índice proteinúria/creatininúria em gestantes com hipertensão arterial*. Revista HCPA, 2000. **20**(2): p. 124-37.
48. Brown, M.A. and M.L. Buddle, *Inadequacy of dipstick proteinuria in hypertensive pregnancy*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1995. **35**(4): p. 366-9.
49. Young, R., R.J. Buchanan, and R.A. Kinch, *Use of the protein/creatinine ratio of a single voided urine specimen in the suspected pregnancy-induced hypertension*. J Fam Pract, 1996. **42** (4): p. 385-90.
50. Robert, M., et al., *Random protein-creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy*. Obstet Gynecol, 1997. **90**(6): p. 893-5.
51. Saudan, P.J., et al., *Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy*. Br J Obstet Gynaecol, 1997. **104**(10): p. 1159-64.
52. Ramos, J.G., et al., *Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women*. Hypertens Pregnancy, 1999. **18**(3): p. 209-18.
53. Rodriguez-Thompson, D. and E.S. Lieberman, *Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2001. **185**(4): p. 808-11.

54. Yamasmit, W., et al., *Correlation between random urinary protein-to-creatinine ratio and quantitation of 24-hour proteinuria in preeclampsia*. J Med Assoc Thai, 2003. **86**(1): p. 69-73.
55. Price, C.P., R.G. Newall, and J.C. Boyd, *Use of Protein:Creatinine Ratio Measurements on Random Urine Samples for Prediction of Significant Proteinuria: A Systematic Review*. Clin Chem, 2005. **51**(9): p. 1577-1586.
56. Papanna, R., et al., *Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review*. Obstet Gynecol, 2008. **112**(1): p. 135-44.
57. Cote, A.M., et al., *Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review*. BMJ, 2008. **336**(7651): p. 1003-6.
58. Cook, D.J., C.D. Mulrow, and R.B. Haynes, *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*. Ann Intern Med, 1997. **126**(5): p. 376-80.
59. *Biblioteca Cochrane*. [cited 2010 May]; <http://cochrane.bireme.br/>
60. Jaeschke, R., G. Guyatt, and D.L. Sackett, *Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group*. Jama, 1994. **271**(5): p. 389-91.
61. Dinnes, J., et al., *A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy*. Health Technol Assess, 2005. **9**(12): p. 1-113, iii.
62. Dukic, V. and C. Gatsonis, *Meta-analysis of diagnostic test accuracy assessment studies with varying number of thresholds*. Biometrics, 2003. **59**(4): p. 936-46.
63. Obuchowski, N.A., M.L. Lieber, and F.H. Wians, Jr., *ROC curves in clinical chemistry: uses, misuses, and possible solutions*. Clin Chem, 2004. **50**(7): p. 1118-25.

64. Zweig, M.H., *ROC plots display test accuracy, but are still limited by the study design*. Clin Chem, 1993. **39**(6): p. 1345-6.
65. Zweig, M.H. and G. Campbell, *Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine*. Clin Chem, 1993. **39**(4): p. 561-77.
66. Nicoll, D. and M. Pignone, *Princípios Básicos de Uso de Interpretação de Exames Diagnósticos*, in *Manual de Exames Diagnósticos*, D. Nicoll, S.J. McPhee, and M. Pignone, Editors. 2006, Artmed: Porto Alegre. p. 13-30.
67. Jaeschke, R., G.H. Guyatt, and D.L. Sackett, *Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group*. Jama, 1994. **271**(9): p. 703-7.
68. Tatsioni, A.Z., A.D.; Aronson, N.; Samson, D.J.; Flamm, C.R.; Schmid, C.; Lau, J., *Challenges in Systematic Reviews of Diagnostic Technologies*. Annals of Internal Medicine 2005. **142**(12): p. Part 2.
69. Honest, H.K., K.S., *Reporting of measures of accuracy in systematic reviews of diagnostic literature*. BMC Health Services Research, 2002. **2**(4).
70. Liberati, A., et al., *The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration*. Annals of Internal Medicine, 2009. **151**(4): p. W-65-W-94.
71. Haynes, R.B. and N.L. Wilczynski, *Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of diagnosis from Medline: analytical survey*. Bmj, 2004. **328**(7447): p. 1040.
72. Embase. [cited 2010 23 november]; <http://www.embase.com/>:[\[http://www.embase.com/\]](http://www.embase.com/).
73. Woods, D. and K. Trewheellar, *Medline and Embase complement each other in literature searches*. Bmj, 1998. **316**(7138): p. 1166.

74. Wilkins, T., R.A. Gillies, and K. Davies, *EMBASE versus MEDLINE for family medicine searches: can MEDLINE searches find the forest or a tree?* Can Fam Physician, 2005. **51**: p. 848-9.
75. Westwood, M.E., P.F. Whiting, and J. Kleijnen, *How does study quality affect the results of a diagnostic meta-analysis?* BMC Med Res Methodol, 2005. **5**(1): p. 20.
76. Defaveri do Prado, A.H., B. L.; Piovesan, D.M.; Staub, H. L., *Association of Anticardiolipin Antibodies With Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Obstet Gynecol, 2010. **In press**.
77. Lijmer, J.G., P.M. Bossuyt, and S.H. Heisterkamp, *Exploring sources of heterogeneity in systematic reviews of diagnostic tests.* Stat Med, 2002. **21**(11): p. 1525-37.
78. Deeks, J.J., *Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening test*, in *Systematic Reviews in Health Care - Meta-Analysis in Context*, M. Egger, G.D. Smith, and D.G. Altman, Editors. 2001, BMJ Publishing Group: England. p. 248-282.
79. Pai, M.L., M.M.; Enanoria, W.; Colford, J.M. (2005) *Systematic reviews of diagnostic test evaluations: what's behind the scenes?* EBM notebook.
80. Zamora, J., et al., *Meta-Disc: a software for meta-analysis of test accuracy data.* BMC Med Res Methodol, 2006. **6**: p. 31.
81. Devillé, W.L.B., F.; Bouter, L.M.; Montori, V.M.; De Vet, H.C.W.; Van der Windt, D.A.W.M.; Bezemer, D. P., *Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines.* BMC Medical Research Methodology 2002. **2**(9).
82. Glas and A., *The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance.* Journal of Clinical Epidemiology, 2003. **56**(11): p. 1129-1135.
83. Roach, V.J., T.K. Lau, and W.D. Ngan Kee, *The quality of citations in major international obstetrics and gynecology journals.* Am J Obstet Gynecol, 1997. **177**(4): p. 973-5.

84. Knight, J., *Null and void*. Nature, 2003. **422**: p. 554-555.
85. Rockwell, S., B.F. Kimler, and J.E. Moulder, *Publishing Negative Results: The Problem of Publication Bias*. Radiation Research, 2006. **165**: p. 623-625.
86. Irwig, L., et al., *Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests*. Ann Intern Med, 1994. **120**(8): p. 667-76.
87. Sterne, J.A. and M. Egger, *Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis*. J Clin Epidemiol, 2001. **54**(10): p. 1046-55.