

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**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**

ROBERTA POZZA

Orientadores: Prof. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo

Profa. Bartira Ercília Pinheiro da Costa

Porto Alegre, RS, Brasil
JANEIRO, 2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

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

Eu dedico este trabalho ao meu avô Antônio Ferronato, personagem para minha inspiração e primeiros passos como médica e professora.

Não poderia esquecer dos meus pais, sempre me apoiando e investindo nos meus estudos.

Por último, porém não menos importante, meu esposo e amigo Jordano; sei que acreditaste neste projeto tanto quanto eu, o dedico a ti meu grande amor.

AGRADECIMENTOS

Preciso agradecer a tantos... Agradeço aos seguintes mestres e colegas: Dr. Goldani, Dr. Waldir, Dr. Losekan, Dra. Elizete, Dra. Rosana, Dr. Messias, Dr. Bittar e Dr. Auri – Todos muito importantes, conduzindo-me pelos caminhos da ciência e Medicina Embasada em Evidências. Gostaria de agradecer alguns colegas nefrologistas – Carlos, Luciano, Vandrea, Vera e Marli – pela compreensão da minha ausência para a realização deste projeto.

Agradeço também aos meus pais pelos ensinamentos transmitidos e auxílio na condução do meu caminho até aqui. E ao Jordano, pelo companheirismo, compreensão e amor.

Aos meus orientadores – Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo e à querida Dra. Bartira por suas sabedoria, paciência e gentileza. Não conseguiria pensar em como poderia ser diferente. Um agradecimento especial ao Dr. Domingos d'Avila e a todo o grupo do Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS – Laboratório de Nefrologia. Vocês realmente são pessoas especiais. E gostaria de agradecer especialmente ao Dr. Otávio Berwanger do Instituto de Pesquisa do Hospital Moinhos de Vento por toda a atenção e dedicação no desenvolvimento deste trabalho. Não poderia esquecer da minha amiga Priscila, que me acolheu como uma irmã e ajudou-me a abrir tantas portas nesta caminhada.

SUMÁRIO

CONSIDERAÇÕES SOBRE A DISSERTAÇÃO	6
INTRODUÇÃO.....	7
ARTIGO 1	11
ARTIGO 2	34
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	62
BIBLIOGRAFIA.....	65

CONSIDERAÇÕES SOBRE A DISSERTAÇÃO

O Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde – FAMED / PUCRS não exige um formato específico para a apresentação da dissertação. Assim, foram empregadas as recomendações de Spector¹, 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 5*.

O presente trabalho tem o objetivo de auxiliar na condução de uma revisão sistemática de testes diagnósticos, revisando os principais elementos envolvidos em uma revisão sistemática e metanálise. Aqui está disponibilizado os fundamentos e as ferramentas necessárias para avaliar a veracidade das conclusões oferecidas neste tipo de estudo.

Esta dissertação é apresentada nos seguintes capítulos: Introdução, Artigo 1, Artigo 2, Considerações Finais e Referências Bibliográficas. O Artigo 1 foi enviado para apreciação no periódico *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. O Artigo 2 é um estudo piloto de uma Revisão Sistemática e metanálise com idéia de ser encaminhado para a *Revista da Associação Médica Brasileira*.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos testes diagnósticos e sua modernização têm 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. A escolha do melhor método disponível e sua possibilidade de aplicação são fundamentais para um diagnóstico correto. Vale lembrar que sem um diagnóstico não é possível propor tratamento ou estabelecer prognóstico³.

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 através 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 médica⁴⁻⁶. 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 inglesa 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 novo 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. Em uma busca no *Medline-Pubmed* em 25 de janeiro de 2007, utilizando uma ferramenta denominada *Clinical Queries – Find Systematic Reviews* e o termo nefrologia, encontramos 200 citações, sendo 90 classificadas como artigos de revisão. Além disto, 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 inaccurados 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, porém nenhum dos estudos iniciais incluíram gestantes com transtornos hipertensivos da gestação⁷⁻¹¹.

A pré-eclâmpsia é uma patologia definida como hipertensão acompanhada de proteinúria detectada após as primeiras 20 semanas de gestação. As doenças hipertensivas da gestação permanecem sendo uma das maiores causas de morbidade e mortalidade materna e fetal. Na literatura mundial encontramos uma prevalência de 5-8% das gestações¹². Diversos testes têm sido propostos para prever pré-eclâmpsia, contudo as evidências atuais continuam apontando para a ausência de qualidade e exatidão no diagnóstico desta enfermidade. A proteinúria é um critério laboratorial muito importante para o diagnóstico dos transtornos hipertensivos da gestação, porém o teste padrão ouro é a coleta de urina de 24 horas^{7, 12}. 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. 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 hipertensas prévias e diferentes métodos para dosagem da proteinúria. Diversos autores propõem a utilização clínica da proteinúria em amostra, entretanto uma análise metodológica independente de cada estudo e posterior metanálise faz-se necessária.

Assim sendo, para a presente dissertação planejou-se uma revisão sobre a aplicação do método, visto que não foi localizada nenhuma publicação sobre este assunto no Brasil, somado ao fato de que ainda são raras e recentes as

publicações internacionais. O motivador principal para este estudo foi a discussão que existe em relação ao método de avaliação da proteinúria em gestantes com transtornos hipertensivos da gestação. Então foi realizado um estudo-piloto de uma revisão sistemática com metanálise para testar a aplicação das recomendações feitas no artigo de revisão proposto inicialmente.

ARTIGO 1

Artigo de Revisão

Título: Metanálise de Testes Diagnósticos – Delineamento Conhecido, Nova Abordagem.

Meta-analysis of Diagnostic Tests – Known Study Design, New Focus.

Título resumido: Metanálise de Testes Diagnósticos

Autores: Roberta Pozza^{1,2}, Bartira E Pinheiro da Costa¹, Otávio Berwanger³, Ivan Carlos F Antonello¹, Domingos O L d'Avila¹, Carlos E Poli de Figueiredo¹

Instituições:

1 – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde (Nefrologia), FAMED/IPB/HSL Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS

2 – Unidade de Ensino de Urgências e Emergências Médicas da Faculdade de Medicina, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul-RS

3 – Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia – Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS e Instituto de Educação e Pesquisa do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre-RS.

Correspondência:

Roberta Pozza

Rua Emílio Pozza, 275. Bairro Maria Goretti.

Bento Gonçalves–RS CEP-95700-000

Tel/Fax: (54)34511949 E-mail: betpozza@terra.com.br

Contagem eletrônica total: 2320 palavras.

Resumo –

O conhecimento médico contemporâneo tem valorizado mais a melhor evidência do que as experiências clínicas pessoais e teorias fisiopatológicas. Entretanto, para identificar e qualificar evidências é necessário definir precisamente a questão clínica, conduzir a busca eficiente da literatura, selecionar estudos relevantes e metodologicamente adequados, apresentar um resumo estruturado, com suas vantagens e desvantagens, e definir claramente as conclusões. A metanálise é um dos tipos de delineamento de estudo com os atributos necessários para qualificar uma informação como útil, tornando-se uma ferramenta muito importante para o profissional manter-se atualizado. O uso de metanálise em testes diagnósticos tem se expandido rapidamente, porém existe a necessidade de aprimoramento das técnicas estatísticas para avaliar a acurácia diagnóstica entre os diversos estudos primários que constituem este tipo de delineamento. Neste trabalho será apresentada uma revisão dos elementos fundamentais envolvidos em uma metanálise de testes diagnósticos, disponibilizando os fundamentos e ferramentas essenciais para avaliar a veracidade das conclusões oferecidas por este tipo de estudo.

Palavras-chaves –

Acurácia, medicina baseada em evidência, meta-análise, sensibilidade e especificidade, técnicas de diagnóstico e procedimentos.

Abstract -

Contemporary medical practice has left behind personal experience and pathophysiological theories to give way to evidence-based medicine. However, to identify and qualify the evidence it is necessary to accurately define clinical issues, to perform an adequate and pertinent literature research, to select relevant and suitable studies, and present a structured summary and conclusion. Meta-analysis is the study design that allows classifying and selecting the most useful available information. The application of meta-analysis techniques to diagnostic tests evaluation has expanded rapidly, even though statistical methods need improvements in order to enhance the primary studies diagnostic accuracy. The current paper reviews fundamental issues involved in diagnostic tests meta-analysis, providing the essential tools to help understanding and interpreting data on such study design presentation.

Key words – accuracy, evidence-based medicine, review literature, sensitivity and specificity, diagnostic techniques and procedures.

Introdução –

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 médica¹⁻³. Segundo Atalah, a ênfase da prática médica baseada apenas na intuição, na experiência clínica não-sistematizada e nas teorias fisiopatológicas vêm sendo substituída pela análise apurada de métodos, por meio dos quais as informações médicas foram ou serão obtidas⁴. 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). Por exemplo, para um internista manter-se atualizado - ainda que fosse possível ler as principais publicações da área (*The New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, Journal of the American Medical Association e Lancet*) – ele, ainda assim, acessaria apenas metade dos artigos cientificamente relevantes⁵. Assim sendo, a MBE, fundamentada em evidências científicas definidas por bases epidemiológicas e estatísticas, deve ser vista como uma ferramenta para auxiliar a tomada de 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.

O objetivo desta revisão é buscar os principais elementos envolvidos em uma metanálise de testes diagnósticos, disponibilizando fundamentos e ferramentas necessárias para avaliar a veracidade das conclusões oferecidas neste tipo de estudo.

Graus de Evidência Científica –

O adequado aproveitamento da MBE segue uma série de requisitos, como definição precisa da questão clínica, condução de uma busca eficiente da literatura, seleção de estudos relevantes e metodologicamente adequados, apresentação de um resumo estruturado, avaliação das vantagens e desvantagens, e a definição clara das conclusões que possam ser aplicadas ao dia-a-dia⁴.

Em relação à relevância das evidências científicas a serem assumidas na decisão clínica há uma hierarquia baseada no delineamento e no manejo dos achados. O Quadro 1 sumariza os graus de evidência científica atualmente empregados nos trabalhos⁶.

Definição dos termos 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 revisão⁷.

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 evidência⁸. 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*. 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 científicas 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 Bireme⁹.

Revisões Sistemáticas e Metanálises de Testes Diagnósticos –

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 inapropriado podem contribuir para a escolha de condutas incorretas 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)”¹⁰. A escolha do melhor método disponível é fundamental para um diagnóstico correto. Vale lembrar que sem um diagnóstico não é possível propor tratamento ou estabelecer prognóstico¹¹.

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 invasivos¹².

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^{13, 14}.

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. 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.

Roteiro para Leitura de uma Revisão Sistemática com Metanálise de Teste Diagnóstico –

Definição do objetivo e alcance do estudo:

Na avaliação de uma metanálise é importante verificar se o teste diagnóstico e a doença de interesse estão definidos. Deve haver uma explicação clara do teste diagnóstico e de como o teste padrão-ouro foi obtido. Um teste útil deve examinar a associação entre o resultado do teste e o do padrão-ouro. A interpretação do teste deve avaliar o que pode ser concluído de novo ou se os valores são marginais, dependendo da situação clínica e população onde o teste está sendo aplicado. É fundamental que a população em estudo e a circunstância clínica em que está sendo analisada a acurácia diagnóstica sejam definidas¹⁵.

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 identificação 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 frequentemente acessadas são MEDLINE (MEDLARS *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. 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. Ainda assim, tomando todas as precauções acima, 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^{16, 17}. Alguns métodos para detectar viés de publicação vêm sendo desenvolvidos, porém sua aplicabilidade para testes diagnósticos não foi completamente explorada até o momento¹⁵.

Seleção dos estudos e coleta dos dados:

A seleção dos estudos a serem incluídos na metanálise deve ser conduzida de forma independente, por dois revisores, podendo haver um terceiro revisor para resolver as diferenças entre os dois, ou haver um momento para discussão entre os revisores. Em alguns estudos os revisores podem ser cegados - uma medida que não permite que eles tenham conhecimento da revista e dos autores de cada artigo publicado. Não existe evidência empírica demonstrando que esta conduta claramente diminua o viés na extração dos dados.

A coleta dos dados é a etapa da metanálise na qual deve ser relacionado um conjunto de informações sobre cada estudo que foi selecionado. A sistematização é importante para evitar viés e para conferir reprodutibilidade à revisão. A coleta dos dados deve ser feita por meio de formulários padronizados, e dela devem constar alguns componentes fundamentais: informações sobre o estudo, revisores e características dos estudos primários¹⁸.

Estimando a acurácia diagnóstica:

Os métodos para obter acurácia diagnóstica em metanálise são separados de acordo com as características das variáveis: dicotômicas, ou com mais de duas categorias.

Resultados dos testes com variáveis dicotômicas:

Analisar o gráfico de distribuição dos resultados positivos (verdadeiro positivos, ou seja, sensibilidade) contra os falsos-positivos (ou seja, 1 – especificidade) permite uma impressão visual da variabilidade nas duas medidas e de como elas estão relatadas. Algumas técnicas descritas por Moses e colaboradores são usadas para ajuste do modelo aos dados. Este modelo é definido como um sumário da curva ROC¹⁹ (do inglês: *Receiver Operating Characteristic*).

Resultados dos testes com mais de duas categorias:

Verificar a existência de diferença nos pontos de corte, ou escalas, entre os estudos primários e os testes comparados. Se os estudos forem iguais, o resultado poderá ser obtido a partir da razão de probabilidade dos modelos logísticos. Se existirem diferenças, uma forma é dicotomizar o resultado do teste para cada estudo primário e usar o sumário da curva ROC. Entretanto, parece que a melhor técnica é construir uma curva ROC para cada estudo primário, utilizando diversos pontos de corte e, após, uma curva ROC global ser derivada com técnicas de regressão ordinal¹⁵.

Variações na validade do estudo:

Idealmente, a estimativa da acurácia diagnóstica deve estar baseada em

questionamentos que devem ser avaliados na sua totalidade pelos autores e classificados com respostas positivas, negativas ou não-conclusivas. 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 dúvidas²⁰.

Identificação das fontes mais comuns de viés:

Determinação do padrão-ouro – O teste deve estar adequadamente escolhido, devendo ser o método disponível que, com maior segurança, determina a presença ou ausência da doença em estudo.

Independência dos observadores – Alguns testes requerem o julgamento de uma pessoa que conheça o resultado do padrão-ouro, e esta pode superestimar a acurácia diagnóstica do teste em estudo. Este problema pode ser resolvido com o cegamento dos envolvidos na interpretação dos resultados.

Em 1999 foi organizado um comitê científico que propôs uma lista de checagem aplicada a relatos (artigos) sobre revisões sistemáticas de testes diagnósticos (Quadro 3). De acordo com as informações obtidas nas questões da lista é possível detectar o potencial para viés - validade interna -, generalização e aplicabilidade dos resultados - validade externa¹¹.

Heterogeneidade:

Entre vários estudos, diferenças ou heterogeneidade nos resultados podem implicar em erros nos cálculos dos índices de acurácia. Uma consideração especial para este tipo de metanálise é o fato de poderem ocorrer diferenças em relação ao ponto de corte adotado para considerar um teste positivo ou negativo (teste índice e/ou padrão-ouro). Devido à dificuldade e à complexidade na análise deste tópico, sugere-se que um estatístico experiente no assunto participe da análise dos dados. Há necessidade de que mais métodos estatísticos sejam criados e estudados para aplicação neste tipo de estudo²¹.

Capacidade de Generalização:

Refere-se ao ponto que questiona a aplicabilidade do estudo aos pacientes atendidos na prática clínica.

Considerações finais –

A metanálise de testes diagnósticos tem o potencial de estimar a acurácia diagnóstica, explorando as diferenças na validade dos estudos e determinando onde existe variação entre os diferentes subgrupos ou categorias de pacientes, baseada nos estudos com maior poder. Essas conclusões são muitas vezes impossíveis de serem obtidas a partir dos estudos primários, quando analisados separadamente.

Sumarizar a acurácia de testes diagnósticos é uma tarefa complexa, com metodologia própria e sujeita ao erro. Neste artigo de revisão, foram listados alguns passos que devem ser seguidos na condução e leitura de uma metanálise, viabilizando a utilização das conclusões obtidas com este tipo de delineamento.

Archie Cochrane (1913-1988) - médico e epidemiologista britânico - um dos idealizadores deste tipo de delineamento, escreveu em 1979: “A maior crítica a nossa profissão é que nós não temos resumos críticos organizados e atualizados periodicamente, por especialidades ou sub-especialidades, de todos os ensaios clínicos controlados randomizados relevantes”²². Seguramente um dos maiores problemas relacionados a revisões sistemáticas e metanálise de testes

diagnósticos é a necessidade de estudos primários com adequada qualidade metodológica, para que mais estudos estatísticos sejam aprimorados, com a capacidade de combinar os resultados da acurácia diagnóstica.

Referências –

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Bmj* 1996; 312:71-2.
2. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *Cmaj* 1997; 156:1411-6.
3. Brouwers MC, Haynes RB, Jadad AR, Hayward RS, Padunsky JA, Yang JL. Evidence-based health care and the Cochrane Collaboration. *Clin Perform Qual Health Care* 1997; 5:195-201.
4. Atallah AN C. Medicina baseada em evidências:fundamentos da pesquisa clínica. São Paulo: Lemos Editorial, 1998:11-21.
5. Fletcher RH, Fletcher SW. Evidence-based approach to the medical literature. *J Gen Intern Med* 1997; 12 Suppl 2:S5-14.
6. Avezum A. [Evidence based cardiology--IV. Main research strategies and recommendation levels in cardiology]. *Arq Bras Cardiol* 1998; 71:649-52.
7. Mulrow CD. The medical review article: state of the science. *Ann Intern Med* 1987; 106:485-8.
8. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997; 126:376-80.
9. Biblioteca Cochrane. Vol. 2006: <http://cochrane.bireme.br>.
10. Battaglia M, Bucher H, Egger M, Grossenbacher F, Minder C, Pewsner D. The Bayes Library of Diagnostic Studies and Reviews, 2002:1-60.
11. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138:40-4.
12. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. 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; 271:389-91.
13. Nicoll D, Pignone M. Princípios Básicos de Uso de Interpretação de Exames Diagnósticos. In: Nicoll D, McPhee SJ, Pignone M, eds. Manual de Exames Diagnósticos. Porto Alegre: Artmed, 2006:13-30.
14. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. 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; 271:703-7.
15. Irwig L, Tosteson AN, Gatsonis C, et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1994; 120:667-76.
16. Knight J. Null and void. *Nature* 2003; 422:554-555.
17. Rockwell S, Kimler BF, Moulder JE. Publishing Negative Results: The Problem of Publication Bias. *Radiation Research* 2006; 165:623-625.
18. Chalmers I, Enkin M, Keirse MJ. Preparing and updating systematic reviews of randomized controlled trials of health care. *Milbank Q* 1993; 71:411-37.
19. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993; 12:1293-316.
20. Westwood ME, Whiting PF, Kleijnen J. How does study quality affect the results of a diagnostic meta-analysis? *BMC Med Res Methodol* 2005; 5:20.

21. Dinnes J, Deeks J, Kirby J, Roderick P. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Health Technol Assess* 2005; 9:1-113, iii.
22. Castro AA, Saconato H, Guidugli F, Clark OAC. Curso de revisão sistemática e metanálise. [Online]São Paulo: LED-DIS/UNIFESP 2002.

Quadro 1: Hierarquia dos delineamentos de pesquisa utilizados pela medicina baseada em evidência

Grau	Nível	Descrição
A	1a	Evidência de estudos randomizados amplos ou revisões sistemáticas de vários estudos randomizados, que tenham tantos dados como um estudo bem definido.
	1b	Evidência de pelo menos um estudo de coorte de alta qualidade, nos quais todos os pacientes não apresentaram sucesso na terapia convencional e alguns estudos com sucesso na nova a terapia; ou nos quais muitos não tiveram sucesso com a terapia convencional e nenhum com sucesso na nova terapia.
	1c	Evidência de pelo menos um estudo randomizado amplo ou revisão sistemática de pequenos estudos, mas que coletivamente apresentam um número moderado de pacientes.
	1d	Evidência de pelo menos um estudo randomizado amplo.
B	2	Evidência de pelo menos um estudo de coorte não randomizado que recebeu e não recebeu nova terapia.
	3	Evidência de pelo menos um estudo de caso-controle de alta qualidade.
	4	Evidência de pelo menos um estudo de relato de série de casos de alta qualidade.
C	5	Opiniões de peritos, sem referência ou acesso a qualquer um dos estudos anteriores.

Adaptado de Avezum⁶

Quadro 2: 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 a 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 explicitadas?

* QUADAS = Quality in diagnostic accuracy studies. Adaptado de Whiting e cols²⁰

Quadro 3: Lista de Checagem STARD*

Seção e Tópico	Item	Página
Título/Resumo/Palavras-chave	1 - Identificar o artigo como um estudo de acurácia diagnóstica recomendado pelo <i>MeSH heading</i> ^b “sensibilidade e especificidade”	
Introdução	2 - Situar as questões da pesquisa ou objetivos do estudo, como acurácia diagnóstica estimada ou comparando a acurácia entre os testes ou grupos participantes.	
Métodos	Descrição	
Participantes	3 - População em estudo: Critérios de inclusão e exclusão, situação e locais onde os dados foram coletados. 4 - Recrutamento dos participantes: O recrutamento foi baseado nos sintomas apresentados, em resultados de teste prévios ou os participantes fizeram um teste índice ou padrão-ouro?	
Métodos dos testes	5 - Amostra: A população em estudo foi constituída de uma série de participantes definida pelos critérios 3 e 4? Se não, especificar como foram selecionados. 6 - Coleta dos dados: A coleta dos dados foi feita antes do teste índice ou padrão-ouro (estudo prospectivo) ou depois (retrospectivo)? 7 - Padrão-ouro e seu racional. 8 - Especificações técnicas do material e métodos envolvidos e como e quando as medidas foram feitas e/ou cite as referências do teste índice e padrão-ouro. 9 – Definição e racional para unidade, pontos de corte e/ou categorias do resultado do teste índice e padrão-ouro. 10 - O número, treinamento e experiência das pessoas que executam e interpretam o teste índice e padrão-ouro. 11 - Se os leitores dos testes foram cegados para o resultado do outro teste e de	

Métodos estatísticos	<p>outras informações clínicas.</p> <p>12 – Métodos para cálculo ou comparando as medidas de acurácia diagnóstica e métodos estatísticos usados para quantificar a incerteza (exemplo, intervalos de confiança de 95%).</p> <p>13 – Métodos para calcular a reprodutibilidade do teste, se feitos.</p>
Resultados	Descrição
Participantes	<p>14 – Quando o estudo foi feito, incluindo data de início e fim do recrutamento.</p> <p>15 – Características clínicas e demográficas da população em estudo (isto é, idade, sexo, sintomas apresentados, co-morbidades, tratamentos concomitantes, centros de recrutamento).</p> <p>16 - O número de participantes satisfaz os critérios para inclusão no teste índice e/ou padrão-ouro, descreva porque os participantes não fizeram cada teste (diagrama de fluxo é fortemente recomendado).</p>
Resultados dos testes	<p>17 – Intervalo de tempo entre o teste índice e o padrão-ouro e se, qualquer tratamento foi administrado.</p> <p>18 – Distribuição da severidade da doença (definir os critérios) naqueles com a condição alvo, outros diagnósticos nos participantes sem a condição alvo.</p> <p>19 – Tabulação cruzada dos resultados do teste índice (incluindo os resultados indeterminados e perdidos) pelo padrão; para resultados contínuos, cruzar a distribuição de um teste e a do outro.</p> <p>20 – Eventos adversos do teste índice ou padrão-ouro</p>
Estimativas	<p>21 – Estimativa da acurácia diagnóstica e medidas estatísticas de incerteza.</p> <p>22 – Como foram manejados os resultados indeterminados, perdidos do teste índice.</p> <p>23 – Estimar a variabilidade da acurácia diagnóstica entre os subgrupos dos participantes, centros, interpretadores... Se feito.</p> <p>24 – Estimar a reprodutibilidade. Se feito.</p>
Discussão	25 – Discutir a aplicabilidade clínica dos achados do estudo.

* STARD = Standarts for Reporting of Diagnostic Accuracy adaptado de Bossuyt e cols ¹¹; ^β Mesh = Medical Subject Heading.

ARTIGO 2

Artigo Original

Título: Acurácia diagnóstica da razão proteinúria/creatininúria em pacientes com pré-eclâmpsia: revisão sistemática de estudos diagnósticos.

Diagnostic accuracy of urinary protein/creatinine ratio in pre-eclamptic patients: a systematic review of diagnostic studies.

Título resumido: Proteinúria na Pré-eclâmpsia

Autores: Roberta Pozza^{1,2}; Bartira E Pinheiro da Costa¹; Domingos O L d'Avila¹; Otávio Berwanger³; Ivan Carlos F Antonello¹; Carlos E Poli de Figueiredo¹

Instituições:

1 – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde (Nefrologia), FAMED/IPB/HSL Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS

2 – Unidade de Ensino de Urgências e Emergências Médicas da Faculdade de Medicina, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul-RS

3 – Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia – Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS e Instituto de Educação e Pesquisa do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre-RS

Correspondência:

Roberta Pozza

Rua Emílio Pozza, 275. Bairro Maria Goretti. Bento Gonçalves – RS CEP-95700-000

Tel/fax: (54)34511949 E-mail: betpozza@terra.com.br

Resumo –

Objetivo – Determinar a acurácia da análise laboratorial de proteínas em amostra urinária de pacientes com pré-eclâmpsia.

Delineamento - Revisão sistemática e metanálise

Fonte dos dados – *Medline* (Out/06)

Métodos de Revisão – Estudos que compararam a acurácia da análise da razão proteinúria/creatininúria em amostra isolada, com a proteinúria na urina de 24 h – teste padrão-ouro.

Resultados – Cinco estudos foram incluídos, a amostra totalizou 597 pacientes. Apenas um estudo analisou os dados retrospectivamente e todos os estudos são transversais. O método laboratorial utilizado para análise da proteinúria diferiu entre os estudos, havendo conformidade em 2 deles. Dois estudos realizaram a coleta de urina de 24 horas em 100% das pacientes hospitalizadas, nos demais as pacientes eram orientadas para permanecer em repouso durante o período da coleta. A correlação estatística entre a dosagem de proteína em amostra e em 24 horas apresentada foi boa. As estimativas combinadas de sensibilidade e especificidade da razão proteinúria/creatininúria em amostra isolada foram 86% (intervalo de confiança de 95%, 81 - 89) e 72% (intervalo de confiança de 95%, 66-77), respectivamente.

Conclusão - A pré-eclâmpsia conta com testes diagnósticos de baixa qualidade, fato que diminui a certeza e rapidez do diagnóstico. Sua acurada predição é muito importante; de acordo com os achados deste estudo sugerimos que a análise da proteína urinária em amostra colhida isoladamente possa ser utilizada para diagnóstico e seguimento das pacientes portadoras de pré-eclâmpsia.

Palavras-chaves – proteinúria, doenças hipertensivas da gestação, metanálise.

Abstract -

Objective – The aim is to determine the laboratorial diagnostic accuracy of the urinary protein/creatinine ratio in preeclampsia.

Design – Systematic review and meta-analysis

Data source – Medline

Methods – Studies comparing the accuracy of a urinary protein/creatinine ratio in a isolated sample with the gold standard 24-hour urinary protein excretion.

Results – Five studies were included, with a total of 597 patients. All the studies were transversal, and only one analyzed data retrospectively. The laboratory methods to evaluate proteinuria were different in all studies, but two were similar. All the urine collections were performed with at the Hospital in two studies, while in the remaining studies ambulatory out-patients were included with instructions to rest during the period of urine collection. A good statistical correlation between urinary protein/creatinine ratio and 24-hour proteinuria was disclosed. The combined sensibility and specificity of urinary protein/creatinine ratio were 86% (95% CI, 81 - 89) and 72% (95% CI, 66-77), respectively.

Conclusion – The diagnosis of preeclampsia is base on diagnostic tests with poor quality, leading to difficulties in performing a fast and correct diagnosis. In the present study, it is suggested that urinary protein/creatinine ratio in an isolated sample can be used as a substitute to the evaluation of proteinuria in a 24-hour sample.

Key words – proteinuria, hypertensive pregnancy disorders, meta-analysis.

Introdução –

A detecção da proteinúria é um elemento muito importante para o diagnóstico das doenças hipertensivas relacionadas com a gestação. O exame laboratorial padrão-ouro para o diagnóstico da excreção urinária de proteína é a sua mensuração em urina de 24 horas, sendo que um valor igual ou superior a 300 mg/dL define proteinúria patológica^{1, 2}. As doenças hipertensivas da gestação permanecem sendo uma das maiores causas de morbidade e mortalidade materna e fetal. Na literatura mundial, encontramos uma prevalência da pré-eclâmpsia de 5-8% das gestações. No Hospital São Lucas da PUC a pré-eclâmpsia ocorre em 4,6% das gestações de baixo risco³.

A quantificação da proteinúria é um dos alicerces do diagnóstico, tratamento e prognóstico das doenças renais⁴. Existem diversas evidências científicas apontando para a possibilidade de utilizar a amostra de urina simples como um substituto satisfatório da coleta de 24 horas para quantificação de proteinúria⁴⁻⁷. Na prática clínica, alguns autores assumem que a análise da urina em amostra, representa um valor potencialmente mais acurado, pois evita os diversos erros possíveis de ocorrer na coleta da urina de 24 horas⁵. Diversos autores avaliaram a aplicabilidade deste teste na pré-eclâmpsia, principalmente por tratar-se de uma patologia em que a brevidade do diagnóstico, implica na redução da morbidade e mortalidade materna e fetal; além de possivelmente resultar num tratamento menos custoso⁸.

Esta revisão sistemática com metanálise de testes diagnósticos tem os objetivos de reunir a totalidade das evidências, avaliar a sua qualidade metodológica, obter uma estimativa de efeito mais típica e precisa do desempenho diagnóstico da razão proteinúria/creatininúria em amostra isolada de urina e explorar potenciais causas de heterogeneidade no resultados dos estudos⁹. Recentemente, foi publicada uma única revisão sistemática que avaliou a utilidade da dosagem da proteína e creatinina em amostra urinária comparada a urina de 24 horas, tendo sido incluído uma amostra excessivamente genérica de pacientes - portadores de doenças renais, gestantes normotensas e portadoras de doença hipertensiva relacionada à gestação¹⁰.

Até o momento, nenhuma revisão sistemática adequadamente delineada, avaliou o desempenho diagnóstico do teste de quantificação da proteinúria em amostra, especificamente em pacientes com pré-eclâmpsia. Dessa forma, propusemos uma avaliação sistemática da literatura avaliando o desempenho e a possibilidade de substituir a análise da proteína na urina de 24 horas pela de amostra isolada de urina, através do cálculo da razão proteína/creatinina em mulheres grávidas com diagnóstico de pré-eclâmpsia¹¹⁻¹⁵.

Métodos –

Critérios de Inclusão:

Foram incluídos estudos com enfoque diagnóstico até dezembro de 2005, publicados em língua inglesa, que satisfizessem os seguintes critérios de inclusão: presença da definição precisa de pré-eclâmpsia e proteinúria conforme o grupo de estudos *National High Blood Pressure Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy (NHBPEPWG)*, padrão-ouro definido como a dosagem da proteinúria em 24 horas, ponto de corte para proteinúria 300 mg/dia, diagnóstico negativo para doenças glomerulares, hipertensão arterial sistêmica prévia e/ou diabetes mellitus².

Estratégia de Busca:

Foi realizada uma busca eletrônica no banco de dados do *Medline-PubMed* (Out/06) utilizando os seguintes termos: *proteinuria, pregnancy, preeclampsia and pre-eclampsia* e seus respectivos descritores de texto - *MeSH terms* – combinados a estratégia sugerida pela *Bayes Library* para artigos com ênfase em testes diagnósticos (Figura 1) ^{16, 17}. Foram realizadas duas buscas utilizando filtros metodológicos para sensibilidade e especificidade de testes diagnósticos.

Avaliação da Qualidade Metodológica dos Estudos:

Todos os artigos incluídos foram analisados utilizando uma ferramenta capaz de avaliar a qualidade metodológica do estudo, denominada QUADAS ¹⁸. A qualificação de estudos de acurácia diagnóstica envolve a avaliação e pontuação de 14 itens. Os critérios mais importantes são espectro adequado de pacientes, correta classificação da doença em estudo, comparação independente e cega entre o teste em estudo e do padrão-ouro, cegamento dos avaliadores dos resultados dos testes e um baixo potencial de viés de verificação ¹⁸⁻²¹.

Extração dos Dados:

Na fase I, os artigos com as informações referentes aos autores e periódicos suprimidas foram analisados independentemente por dois revisores (RP e DOA). As diferenças e questionamentos foram discutidos por ambos os revisores, com a participação de um terceiro revisor (CEPF) para se estabelecer um consenso. Todas as referências dos artigos de revisão e dos selecionados foram revisadas, com o objetivo de aumentar a acurácia da busca. Na fase II, os estudos incluídos foram avaliados no formato de texto integral (do inglês *full-text*), extraíndo-se os seguintes dados: título, autor, ano, tamanho da amostra, idade, idade gestacional, local da coleta urinária, ponto de corte utilizado para proteinúria nos 2 testes. A extração dos dados nesta segunda fase foi realizada por um dos revisores (RP) e revisada pelo outro (CEPF). As dúvidas e discordâncias foram resolvidas por consenso.

Análise Estatística:

Estimativas conjuntas (metanálise) foram obtidas computando-se médias ponderadas de sensibilidade e especificidade dos estudos incluídos, utilizando-se um modelo de efeitos randômicos, sendo os resultados expressos por meio de medidas sumárias destes parâmetros e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%), além do gráfico do tipo *Forest plot*. As razões de verossimilhança (do inglês *likelihood ratio - LR*), ou ainda razão de probabilidade foram obtidas através das estimativas de sensibilidade e especificidade resultantes da metanálise, através das fórmulas: LR positivo como a relação entre o valor da sensibilidade (S) e 1 menos a especificidade (E): $[S / (1-E)]$ e LR negativo como a relação entre o valor 1 menos a sensibilidade e a especificidade do teste: $[1-S / (E)]$ ⁹. Foi construído o sumário da curva ROC pelo método de Moses ²². Todas as análises foram sumarizadas com a utilização do *software* Meta-Disc versão 1.4 disponível gratuitamente na *internet* no endereço eletrônico www.medepi.net/meta ²³.

Resultados –

Resultados da Estratégia de Busca:

O fluxograma da seleção dos estudos está apresentado na Figura 1. A busca eletrônica identificou 868 artigos a partir de filtros metodológicos para estudos diagnósticos mais sensíveis e 47 para estudos mais específicos. A busca com filtros para especificidade não acrescentou artigos novos ao estudo. A maioria dos estudos foi excluída, essencialmente porque analisava proteinúria em gestação sem pré-eclâmpsia associada, as outras exclusões foram devido à análise da razão albuminúria/creatininúria e à falta de definição de pré-eclâmpsia. Na última reunião de consenso, dos dezoito artigos avaliados no formato de texto integral, foram excluídos dois artigos, pois possuíam pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica prévio à gestação. Os cinco artigos que preencheram os critérios de inclusão foram submetidos à extração completa de dados.

Características dos Estudos Incluídos:

A amostra dos pacientes totalizou em 597 pacientes e a descrição sumarizada dessa população está documentada na Tabela 2. Todos os estudos que constituíram a análise apresentam a definição clara dos níveis tensionais necessários para o diagnóstico de pré-eclâmpsia, assim como o ponto de corte da dosagem da proteinúria que foi adotado para qualificar o resultado dos testes como positivo (proteinúria na urina de 24 horas maior que 300 mg/dL e razão proteinúria/creatininúria maior que 0,3). O delineamento, na sua maioria, foi transversal, apenas 1 estudo retrospectivo. A média de idade das pacientes e idade gestacional não foram informadas em um dos estudos²⁴. O método laboratorial utilizado para análise da creatinina urinária foi o mesmo em todos os artigos, porém para análise da proteína urinária houve conformidade somente entre 2 estudos. Dois trabalhos realizaram a coleta de urina de 24 horas com 100% das pacientes hospitalizadas, nos demais foram orientadas para permanecer em repouso durante o período da coleta (Tabela 2).

Todos os estudos apresentaram boa correlação estatística entre a dosagem da proteinúria em amostra de urina e urina colhida em 24 horas, apresentando um coeficiente de correlação maior que 0,5.

Qualidade Metodológica dos Estudos Incluídos:

A Tabela 3 sumariza os achados de qualidade metodológica entre os estudos. Todos os artigos apresentam escore superior a sete quando analisados com o questionário de qualidade metodológica. Em nenhum dos estudos foi explicado se houve alguma medida de cegamento para os avaliadores dos testes.

Sensibilidade, Especificidade e Razões de Verossimilhança da Razão Proteinúria/creatininúria em amostra:

A metanálise dos 5 estudos incluídos resultou em uma sensibilidade de 86% (IC 95% 81-89%) e uma especificidade de 72% (IC 95% 66-77%) da razão proteinúria/creatininúria em amostra. A Figura 2 mostra o resultado individual e combinado dos estudos em relação às estimativas de sensibilidade e especificidade. A análise do gráfico sugere que os valores das sensibilidades são relativamente homogêneos, enquanto que para especificidade observa-se a heterogeneidade entre os resultados dos diferentes estudos incluídos.

As estimativas conjuntas de razão de verossimilhança para um teste positivo foram de 3,22 (IC 95% 1,74-5,9) e para um teste negativo, foi de 0,16 (IC 95% 0,07-0,35) (Tabela 4). Desta forma, é possível estimar que é 3,22 vezes mais provável que a razão proteinúria/creatininúria seja positiva em uma paciente com pré-eclâmpsia, do que o teste ser positivo em uma paciente sem esta doença. Por outro lado, a probabilidade do teste ser negativo em uma paciente com pré-eclâmpsia é 0,16 vezes menor em relação a este teste ser negativo na gestação sem pré-eclâmpsia.

A Figura 3 apresenta o gráfico da curva ROC dos estudos individuais, bem como a curva sumária ponderada. A área total sob a curva ROC foi de 0,96.

Exploração da Heterogeneidade entre os Estudos:

Algumas fontes possíveis de heterogeneidade são os locais da coleta da urina de 24 h e a diversidade nos testes laboratoriais para a medida da proteinúria. A maioria dos estudos não diferiu em relação à qualidade metodológica. Nenhum dos estudos deixa claro se houve cegamento entre os executores dos testes.

Na Figura 4 está ilustrado graficamente os estudos separados de acordo com o local onde foi realizada a coleta de urina de 24 horas. Podemos observar que a sensibilidade da análise é de 94% (IC 95% 86-98) e a especificidade de 93% (IC 95% 84-98), enquanto que naqueles com coleta mista a sensibilidade foi de 82% (IC 95% 77-87) e a especificidade de 65% (IC 95% 59-72).

Discussão –

A pré-eclâmpsia é uma patologia complexa, que conta com testes diagnósticos de baixa acurácia⁸. O resultado da análise laboratorial das proteínas

questionamentos do QUADAS, observamos que todos os estudos apresentam um escore de respostas superior a 7²¹. No presente estudo, a razão proteinúria/creatininúria apresenta o valor de sensibilidade de 86%. Quando analisamos separadamente os estudos que incluíram somente pacientes hospitalizadas verificamos uma melhora da acurácia do teste, provavelmente representando inadequação na coleta da urina de 24 horas. Estes dados sugerem que o emprego da amostra isolada de urina para estimar a excreção urinária de proteínas pode ser recomendado para substituir o uso da proteinúria de 24 horas. A facilidade na coleta, e a rapidez na obtenção dos resultados são vantagens óbvias e relevantes no manejo clínico destas pacientes. A dificuldade para fazermos estas recomendações é o fato da coleta de urina de 24 horas ser considerada o padrão-ouro com o qual estamos comparando o método alternativo.

Observamos que a sensibilidade variou pouco entre os estudos, o que não ocorreu com a especificidade. Um dos aspectos importantes a ser analisado é o método laboratorial utilizado para dosagem da proteinúria. As evidências científicas atuais apontam a inexistência de um único método amplamente aceito como padrão-ouro para detectar a proteinúria urinária. Alguns autores

A estratégia de busca foi realizada com a utilização de filtros metodológicos estabelecidos para revisões sistemáticas de teste diagnóstico. Uma das limitações do nosso estudo foi a utilização de apenas um banco de dados eletrônico para busca, o *Medline*^{16, 28}. Diferentemente de ensaios clínicos, não existem registros para estudos diagnósticos. O impacto do viés de publicação não foi avaliado, pois os métodos para detecção em testes diagnósticos não estão bem estabelecidos⁹.

Apesar das limitações, a utilização de metanálise para sumarização dos resultados é um aspecto muito positivo nesta revisão sistemática⁹.

A única revisão sistemática com metanálise publicada analisou a acurácia da razão proteinúria/creatininúria em amostra num grupo muito heterogêneo de pacientes com doenças renais e também incluíam pacientes com pré-eclâmpsia¹⁰. A presente revisão sistemática é o primeiro estudo que temos conhecimento que avalia este teste diagnóstico especificamente para pacientes com pré-eclâmpsia.

A razão proteinúria/creatininúria em amostra isolada é um exame disponível em nosso meio, de baixo custo, e de fácil coleta, bem como está disponível em praticamente todas as unidades de saúde que possuam um laboratório básico de análises clínicas. As evidências deste estudo sugerem que este pode ser um teste empregado para o diagnóstico inicial de uma gestante com suspeita de pré-eclâmpsia. Futuramente, ensaios clínicos randomizados sobre testes diagnósticos e análises econômicas poderiam auxiliar na avaliação do impacto deste teste em desfechos clinicamente relevantes.

Referências –

1. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. 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:IX-XIV.
2. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S1-S22.
3. Galão AO, Pinheiro da Costa BE, d'Avila DO, Poli de Figueiredo CE. Erythrocyte L-arginine transport in normal and hypertensive pregnancy [abstract]. *Hypertens Pregnancy* 2000; 19(s1):73.
4. Kristal B, Shasha SM, Labin L, Cohen A. Estimation of Quantitative Proteinuria by Using the Protein-Creatinine Ratio in Random Urine Samples. *Am J Nephrol* 1988; 8:198-203.
5. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309:1543-6.
6. Baumelou A, Colin B, Thiollieres JM, Percheron F, Legrain M. [Quantification of proteinuria by measurement of the protein/creatinine ratio]. *Presse Med* 1987; 16:343-5.
7. Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson JD. Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287:929-32.
8. Cnossen JS, van der Post JA, Mol BW, Khan KS, Meads CA, Ter Riet G. Prediction of pre-eclampsia: a protocol for systematic reviews of test accuracy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2006; 6:29.
9. Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening test. In: Egger M, Smith GD, Altman DG, eds. *Systematic Reviews in Health Care - Meta-Analysis in Context*. Vol. 14. England: BMJ Publishing Group, 2001:248-282.
10. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of Protein:Creatinine Ratio Measurements on Random Urine Samples for Prediction of Significant Proteinuria: A Systematic Review. *Clin Chem* 2005; 51:1577-1586.
11. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:848-52.
12. Yamasmit W, Wongkitisophon K, Charoenvithya D, Uerpairojkit B, Chaithongwongwatthana S. Correlation between random urinary protein-to-creatinine ratio and quantitation of 24-hour proteinuria in preeclampsia. *J Med Assoc Thai* 2003; 86:69-73.
13. Lindow SW, Davey DA. The variability of urinary protein and creatinine excretion in patients with gestational proteinuric hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:869-72.
14. Al RA, Baykal C, Karacay O, Geyik PO, Altun S, Dolen I. Random urine protein-creatinine ratio to predict proteinuria in new-onset mild hypertension in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104:367-71.
15. Young R. Random protein-creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 91:640-1.

16. Battaglia M, Bucher H, Egger M, Grossenbacher F, Minder C, Pewsner D. The Bayes Library of Diagnostic Studies and Reviews, 2002:1-60.
17. Haynes RB, Wilczynski N, McKibbon KA, Walker CJ, Sinclair JC. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound studies in MEDLINE. *J Am Med Inform Assoc* 1994; 1:447-58.
18. Westwood ME, Whiting PF, Kleijnen J. How does study quality affect the results of a diagnostic meta-analysis? *BMC Med Res Methodol* 2005; 5:20.
19. Pozza R, Pinheiro da Costa BE, Berwanger O, Antonello IC, d'Avila DO, Poli de Figueiredo CE. Metanálise de Testes Diagnósticos - Delineamento Conhecido, Nova Abordagem. Submetido para publicação 2005:20.
20. Gatsonis CA, Paliwal P. Meta-analysis of diagnostic and screening test accuracy evaluations: A methodologic primer. In Press 2005:19.
21. Whiting PF, Reitsma JB, Bossuyt P, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3:25.
22. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993; 12:1293-316.
23. Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan KS, Coomarasamy A. Meta-Disc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6:31.
24. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:1159-64.
25. Waller KV, Ward KM, Mahan JD, Wismatt DK. Current concepts in proteinuria. *Clin Chem* 1989; 35:755-65.
26. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med* 1975; 193:157.
27. Deeks J, Altman DG. Diagnostic test 4: likelihood ratios. *BMJ* 2004; 329:168-169.
28. Bachmann LM, Coray R, Estermann P, Ter Riet G. Identifying diagnostic studies in MEDLINE: reducing the number needed to read. *J Am Med Inform Assoc* 2002; 9:653-8.
29. Ramos JG, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YL, Barros EG. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy* 1999; 18:209-18.
30. Young R, Buchanan RJ, Kinch RA. Use of the protein/creatinine ratio of a single voided urine specimen in the suspected pregnancy-induced hypertension. *J Fam Pract* 1996; 42 (4):385-90.

Tabela 1: Seqüência de passos utilizados na busca eletrônica no banco de dados.

Medline

- 1 = proteinuria[Text Word] OR "Proteinuria"[MeSH]
2 = pregnancy [Text Word] OR "Pregnancy"[MeSH]
3 = preeclampsia [Text Word] OR pre-eclampsia [Text Word} OR "Pre-eclampsia"[MeSH]
4 = sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH] OR
diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic*[MeSH:noexp]
OR diagnosis,diferential [MeSH:noexp] OR diagnosis [Subheading:noexp]
5 = specificity[Title/Abstract]
(1 AND (2 OR 3) AND 4)
(1 AND (2 OR 3) AND 5)
-

MeSH = Medical Subject Heading

Tabela 2: Características da população incluída no estudo.

Nº Estudo	Autores	Delineamento	N	Amostra Idade (anos) Idade gest (semanas) Nº gestações	Local da coleta	Níveis Tensionais (mmHg)	Razão P/C (mg/dL)	Método laboratorial	Prevalência de PE (%)
1	Al et al., 2004 ¹⁴	Transversal (Retrospectivo)	185	30 32 ND	Ambul Hosp	>140 e/ou >90	>0,3	Biureto	21
2	Durnwald, 2003 ¹¹	Transversal (Prospectivo)	220	26,2 36,5 ND	Ambul Hosp	>140 e/ou >90	>0,3	Biureto	76
3	Ramos et al., 1999 ²⁹	Transversal (Prospectivo)	47	29,3 35,1 0,83	Hosp	>140 e/ou >90	>0,3	Acido sulfossalicílico	49
4	Saudan et al., 1997 ²⁴	Transversal (Prospectivo)	100	ND ND ND	Hosp	>140 e/ou >90	>0,3	Cloridrato de Benzetônio	62
5	Young et al., 1996 ³⁰	Transversal (Prospectivo)	45	ND 33,4 0,51	Ambul Hosp	>140 e/ou >90	>0,3	ND	51

P/C – proteinúria/creatininúria; Ambul= Ambulatorial; Hosp= Hospitalar; ND= Não disponível; PE = pré-eclâmpsia

Tabela 3: Resultado da avaliação de qualidade metodológica dos estudos incluídos, segundo protocolo QUADAS*

Estudo	n	Espectro pacien- tes	Critério de seleção	Padrão- ouro	Intervalo de tempo	Verificação parcial e diferencial	Incorpo- ração	Detalhes do teste e padrão- ouro	Viés revisão teste e padrão - outro	Dados clínicos	Resulta- dos não interpre- táveis	Perdas
Al et al., 2004 ¹⁴	185	S	S	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Durnwald, 2003 ¹¹	220	S	S	S	S	S	S	S	I	I	S	I
Ramos et al., 1999 ²⁹	47	S	S	S	S	S	S	S	I	I	S	I
Saudan et al., 1997 ²⁴	100	S	S	S	S	S	S	S	I	I	S	I
Young et al., 1996 ³⁰	45	S	S	S	S	S	S	N	I	I	S	S

* QUADAS = *Quality in diagnostic accuracy studies* ; S= Sim; N= Não; I = Indeterminado

Tabela 4: Estimativas individuais e conjuntas dos estudos incluídos.

Estudo	n	TP/FN	FP/TN	Sens % (IC 95%)	Espec % (IC 95%)	LR (+) (IC 95%)	LR (-) (IC 95%)
Al et al., 2004 ¹⁴	185	33/6	39/107	84 (69-94)	73 (65-80)	3,16 (2,34-4,2)	0,21 (0,1-0,44)
Durnwald, 2003 ¹¹	220	136/32	23/29	81 (74-86)	56 (41-69)	1,83 (1,33-2,5)	0,33 (0,63-0,20)
Ramos et al., 1999 ²⁹	47	22/1	1/23	96 (78-99)	96 (79-99)	22,9 (3,3-156)	0,04 (0,007-0,3)
Saudan et al., 1997 ²⁴	100	58/4	3/35	93 (84-98)	92 (78-98)	11,84 (3,9-35)	0,07 (0,02-0,18)
Young et al., 1996 ³⁰	45	21/2	13/9	91 (72-99)	41 (20-63)	1,54 (1,06-2,23)	0,21 (0,05-0,8)
Metanálise	597	315	282	88 (80-93)	73 54-87	3,22 (1,74-5,94)	0,16 (0,07-0,35)

TP = verdadeiros positivos FN = falsos negativos TN = verdadeiros negativos FN = falsos negativos Sens = sensibilidade Espec = especificidade LR+ = razão de verossimilhança positiva LR - =razão de verossimilhança negativa IC = intervalo de confiança.

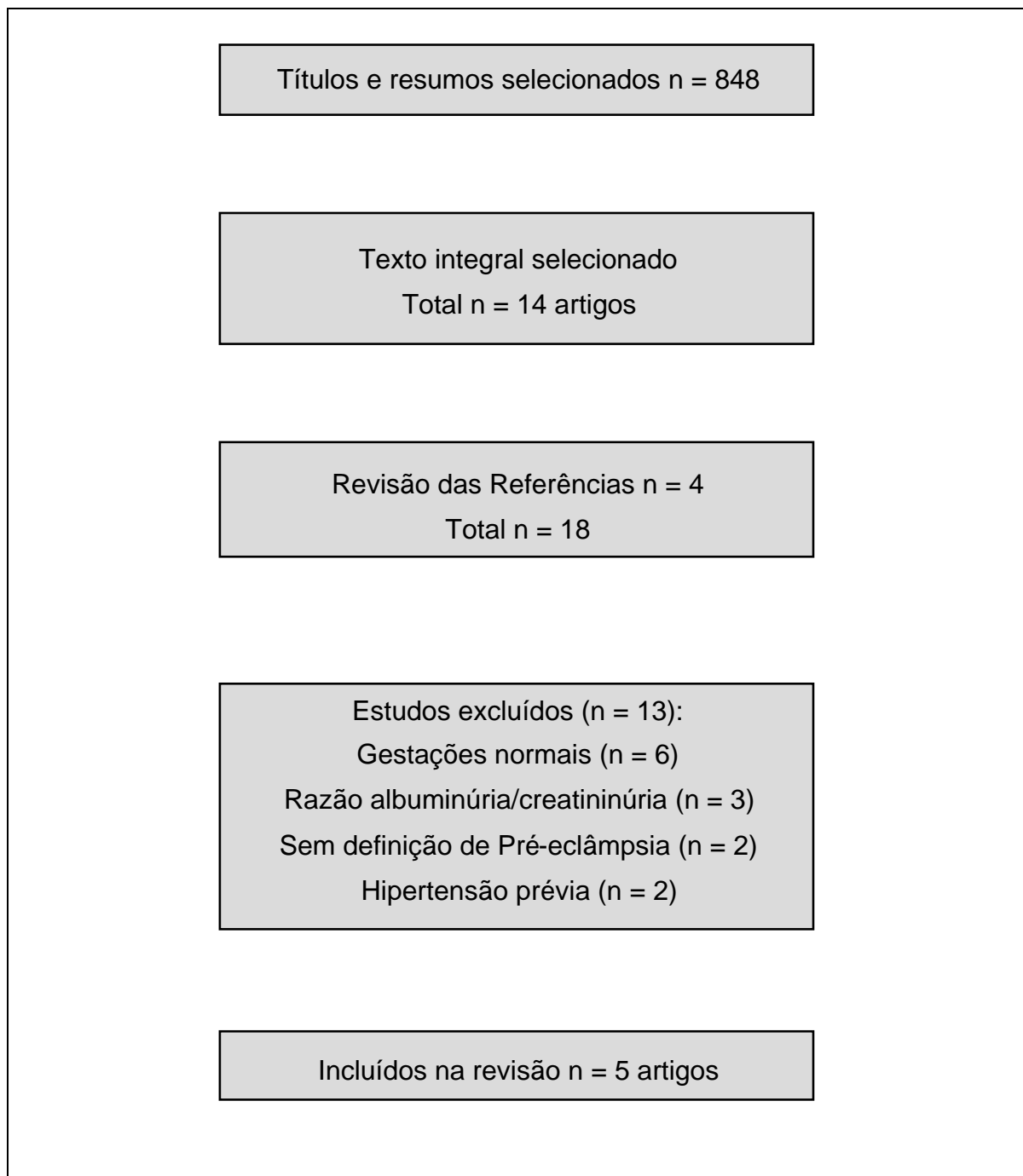
Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos.

Figura 2: Estimativas individuais e combinadas da sensibilidade e especificidade da razão proteinúria/creatininúria em amostra dos estudos incluídos

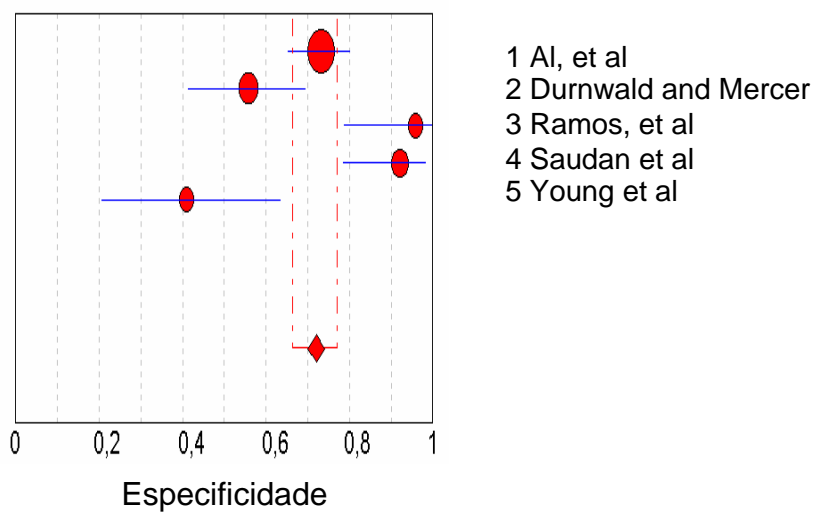
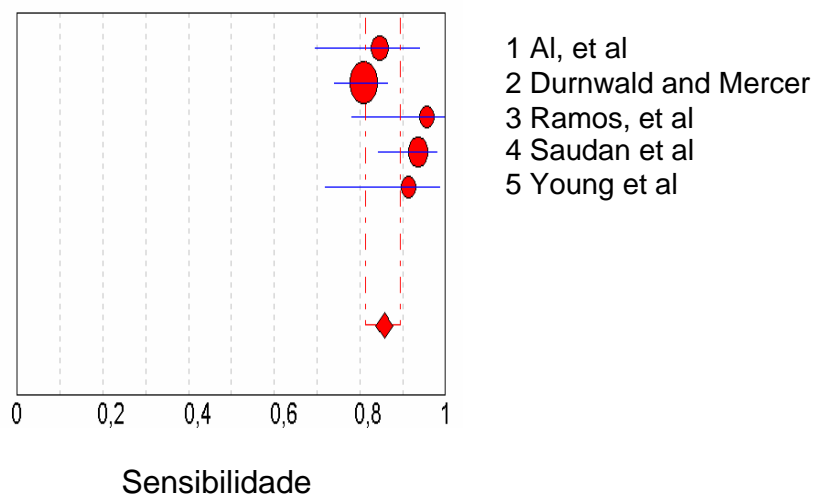


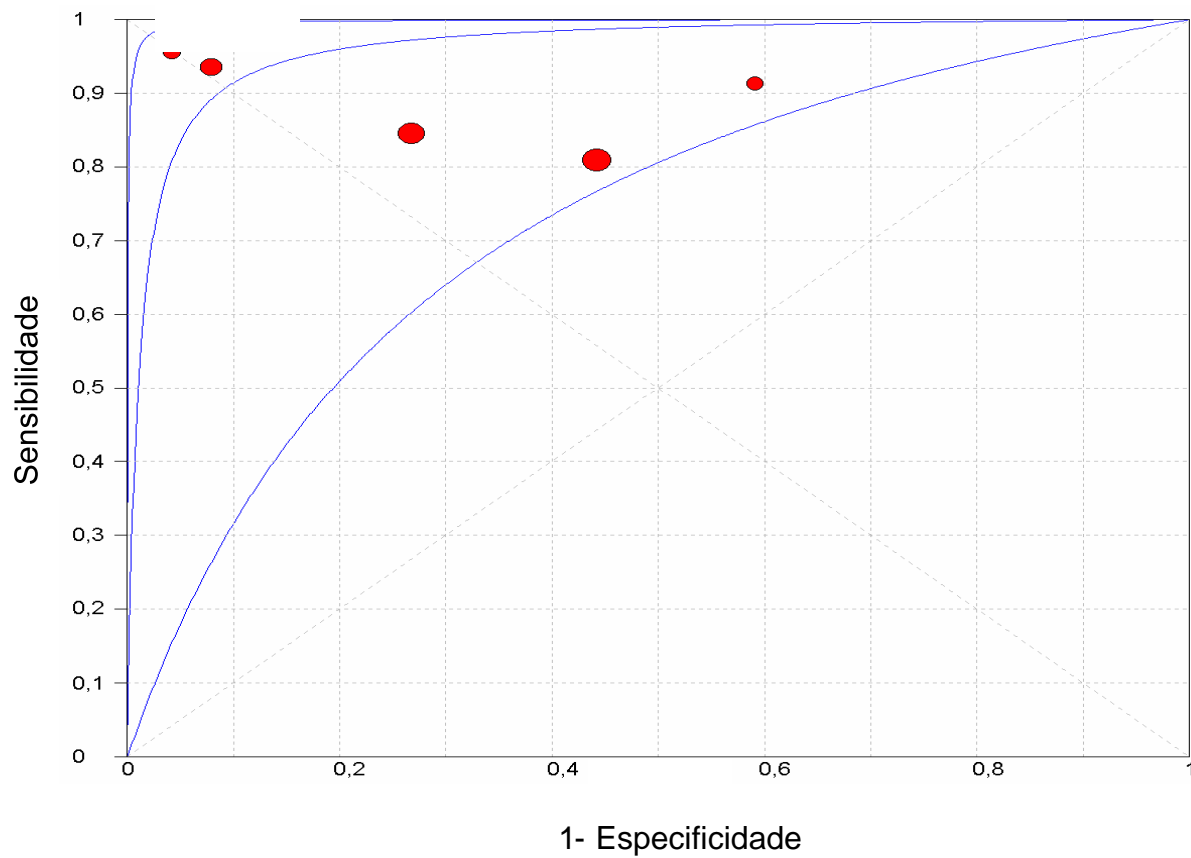
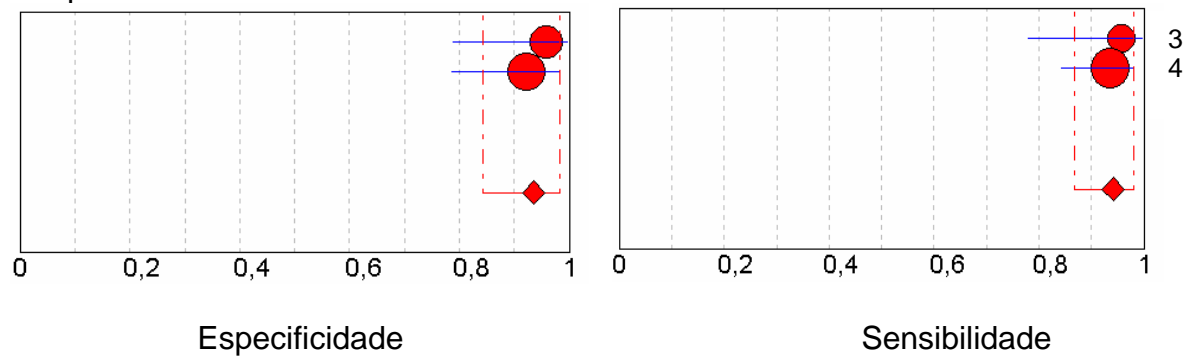
Figura 3: Sumário da Curva ROC

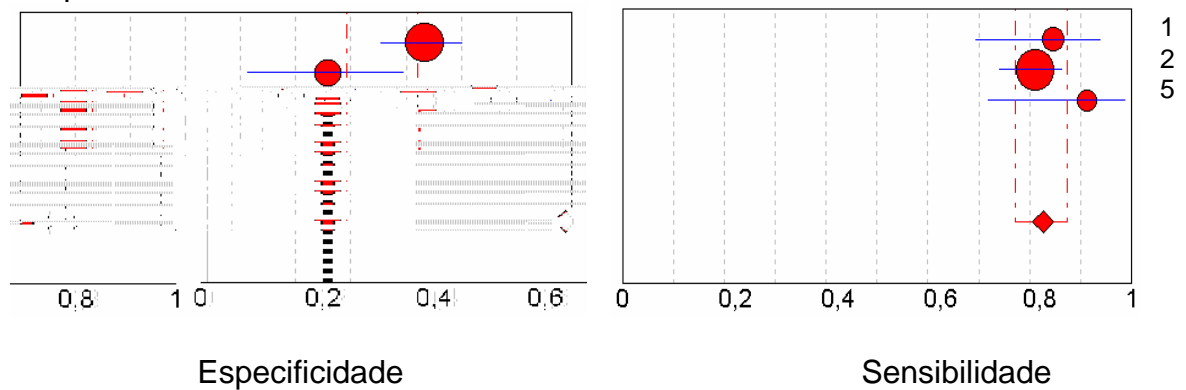
Figura 4: Estimativas individuais e combinadas da especificidade e sensibilidade dos estudos de acordo com o local da coleta de urina de 24 horas

Hospitalizadas



3 Ramos, et al
4 Saudan et al

Grupo Misto



1 Al, et al
2 Durnwald and Mercer
5 Young et al

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Revisão sistemática com metanálise de testes diagnósticos é um método ainda pouco utilizado, e aparentemente esta é a primeira revisão sobre este tema no nosso meio. Desconhecemos no Brasil qualquer grupo com experiência nesta metodologia, inclusive no grupo da Cochrane do Brasil.

Este tipo de estudo é um procedimento trabalhoso, complicado, porém extremamente interessante de ser aplicado. O artigo 2 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 referência¹². Do ponto de vista prático, a análise da amostra nos proporciona uma resposta mais rápida e tem sido utilizada com frequência nos pacientes nefropatas. Baseados nessas dúvidas resolvemos fazer 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. Essa é uma metodologia nova e sem métodos completamente estabelecidos, inclusive com grande carência de estudos orientando a sua execução.

Portanto, a proposta inicial desta dissertação era de revisar, aprender e estabelecer um roteiro prático para a realização de revisão sistemática e metanálise de testes diagnósticos, que foi o objeto do nosso artigo 1. Posteriormente, sentimos a necessidade de testar os métodos para ver sua viabilidade e adequação para serem aplicados no nosso questionamento clínico específico. Uma das nossas maiores dificuldades foi em encontrar *experts* nessa área para que pudessem contribuir no planejamento do estudo até o momento da análise. O artigo 2 foi intencionalmente elaborado com critérios absolutamente rígidos, e os resultados sugerem que a razão proteinúria/creatininúria em amostra isolada possa ser utilizada no diagnóstico de pré-eclâmpsia, como alternativa para a avaliação de urina de 24 horas. Este estudo também mostra que a proposta de roteiro estabelecida para o presente trabalho (artigo 1) é adequada, e introduz revisões sistemáticas de testes diagnósticos no nosso meio.

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 dissertação servirá como alicerce para o desenvolvimento de um estudo mais elaborado e completo em proteinúria e transtornos hipertensivos gestacionais.

BIBLIOGRAFIA

1. Spector N. Manual para Redação de Teses, Dissertações e Projetos de Pesquisa. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997:117 p.
2. Battaglia M, Bucher H, Egger M, Grossenbacher F, Minder C, Pewsner D. The Bayes Library of Diagnostic Studies and Reviews, 2002:1-60.
3. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138:40-4.
4. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Bmj* 1996; 312:71-2.
5. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *Cmaj* 1997; 156:1411-6.
6. Brouwers MC, Haynes RB, Jadad AR, Hayward RS, Padunsky JA, Yang JL. Evidence-based health care and the Cochrane Collaboration. *Clin Perform Qual Health Care* 1997; 5:195-201.
7. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309:1543-6.
8. Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson JD. Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287:929-32.
9. Baumelou A, Colin B, Thiollieres JM, Percheron F, Legrain M. [Quantification of proteinuria by measurement of the protein/creatinine ratio]. *Presse Med* 1987; 16:343-5.
10. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med* 1987; 147:943-4.
11. Kristal B, Shasha SM, Labin L, Cohen A. Estimation of Quantitative Proteinuria by Using the Protein-Creatinine Ratio in Random Urine Samples. *Am J Nephrol* 1988; 8:198-203.
12. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S1-S22.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)