

Agradecimentos

Agradeço a todos os familiares, amigos, colegas e professores que de algum modo tenham sido responsáveis pelo meu crescimento pessoal, profissional e a todos os que me ajudaram na realização deste trabalho.

Resumo

A pré-eclâmpsia é uma síndrome hipertensiva própria da gravidez que complica cerca de 2 a 8 % de todas as gravidezes e constitui uma causa importante de mortalidade e morbidade materno-fetal.

Clinicamente é uma síndrome heterogénea podendo apresentar-se por quadros clínicos muito diversos. Apesar dos mecanismos envolvidos ainda não serem totalmente conhecidos, a pré-eclâmpsia parece decorrer de uma deficiente perfusão placentar que condiciona disfunção endotelial sistémica e lesão em diversos órgãos maternos.

O rim, órgão sujeito a diversas alterações fisiológicas durante a gravidez normal, é significativamente afectado durante a pré-eclâmpsia. A lesão renal histológica caracteristicamente encontrada é designada de endoteliose glomerular.

A pré-eclâmpsia condiciona um risco aumentado para o desenvolvimento de doença cardiovascular futura incluindo doença renal.

O presente trabalho pretende ser uma revisão dos conhecimentos mais recentes no que respeita ao processo de envolvimento fisiopatológico do rim na pré-eclâmpsia.

Palavras-chave:

Pré-eclâmpsia

Proteinúria

Endoteliose glomerular

VEGF

Abstract

Preeclampsia is a hypertensive disorder of pregnancy which occurs in 2-8% of all pregnancies, being an important cause of materno-fetal morbidity and mortality.

Its clinical features are heterogeneous showing a multitude of clinical presentations. Though the underlying mechanisms are not yet totally understood, preeclampsia seems to result from an insufficient placental perfusion, which leads to systemic endothelial dysfunction and injury in several maternal organs.

The kidney, which undergoes several physiologic changes during a normal pregnancy, is significantly affected by preeclampsia.

Glomerular endotheliosis is the characteristic histologic lesion in this disorder.

Preeclampsia increases the risk for future cardiovascular disease, including renal disease.

This paper aims to review of the latest knowledge about pathophysiological renal involvement in preeclampsia.

Key-words:

Preeclampsia

Proteinúria

Glomerular endotheliosis

VEGF

Índice Geral

I.	Fisiologia renal na gravidez	5
II.	Pré-eclâmpsia: epidemiologia e factores de risco	6
III.	Mecanismos fisiopatológicos da pré-eclâmpsia	10
1.	A placenta	10
2.	Mecanismos biomoleculares	14
a)	Imunologia/genética	
b)	Sistema Renina-agiotensina-aldosterona	
c)	Hipóxia	
d)	Balanço Angiogénico e resposta inflamatória	
3.	Alterações maternas e manifestações clínicas	22
IV.	As alterações fisiopatológicas do rim na pré-eclâmpsia	24
1.	A barreira de filtração glomerular	24
2.	Alterações funcionais	32
3.	Alterações histológicas	33
4.	Mecanismos de lesão renal	38
5.	História natural das lesões renais, prognóstico e doença renal futura	42
V.	Conclusão	45
VI.	Bibliografia	47

I. Fisiologia renal na gravidez

A gravidez implica múltiplas adaptações transitórias nos sistemas orgânicos da mulher com o objectivo de promover o adequado desenvolvimento fetal e a preparação materna para o parto [1].

O rim sofre alterações morfológicas e funcionais que se mostram importantes para enfrentar as alterações do aparelho cardiovascular. Na gravidez existe retenção de água e sódio por acção do eixo renina angiotensina aldosterona o que conduz a aumento da volémia. Paralelamente, existe aumento do débito cardíaco e vasodilatação generalizada pelo que o fluxo plasmático renal aumenta em cerca de 35 a 60%. Deste modo, a função renal encontra-se aumentada e a taxa de filtração glomerular aumenta em cerca de 40 a 50 % no final do primeiro trimestre, altura em que chegam a ser filtrados cerca de 180mL de sangue por minuto [1]. Estas alterações vão condicionar uma diminuição dos níveis séricos da creatinina, da ureia e do ácido úrico uma vez que a sua excreção está aumentada e a sua produção endógena se mantém dentro dos valores habituais.

O aumento da taxa de filtração glomerular e a menor reabsorção tubular distal condicionam maior perda urinária de alguns solutos como a glicose, cálcio e proteínas [1, 2]. Na grávida, o limite a partir do qual a proteinúria das 24horas se considera anormal é de 300mg (para uma não-gestante seria 150mg/24h) [2].

O fluxo renal aumentado conduz ainda a um aumento no tamanho do rim em cerca de 1 cm; paralelamente, também aumenta o tamanho dos cálices renais, da pélvis e dos ureteres, devido à acção da progesterona e a algum grau de hidronefrose que a compressão uterina acaba por condicionar [1, 2,3]. A estase urinária e a glicosúria predis põem ainda a processos infecciosos do trato urinário [1].

II. Pré-eclâmpsia: epidemiologia e factores de risco

As alterações hipertensivas da gravidez complicam cerca de 10% das gestações e condicionam elevada morbidade e mortalidade materno-fetal a nível mundial [4].

A medição, espaçada no tempo, de dois valores tensionais superiores a 140mmHg de pressão arterial sistólica ou 90mmHg de pressão arterial diastólica define hipertensão na gravidez. Esta aumenta o risco de complicações como sejam: descolamento da placenta, coagulação vascular disseminada, hemorragia cerebral, ou insuficiência hepática e renal aguda. [2] Assim, a elevada incidência de hipertensão na gravidez e as graves complicações que podem a partir dela surgir exigem um adequado controle na prática clínica [4].

A hipertensão na gravidez é classificada em: (a) hipertensão crónica, (b) hipertensão gestacional, (c) pré-eclâmpsia-eclâmpsia e (d) pré-eclâmpsia-eclâmpsia sobrepostas a uma hipertensão crónica [4].

A hipertensão crónica (a) é definida como uma hipertensão, detectada anteriormente à gravidez, ou então detectada pela primeira vez antes das 20 semanas de gestação, ou ainda uma hipertensão que persiste por mais de 12 semanas após o parto. Em 90% dos casos trata-se de uma hipertensão essencial e nos restantes 10% compreende diversas patologias como doenças renais e endócrinos. Este tipo de hipertensão necessita de adequada vigilância no decurso da gravidez, uma vez que 10 a 25% destas gestantes vêm a desenvolver pré-eclâmpsia [4].

Hipertensão gestacional (b) refere-se a uma hipertensão detectada pela primeira vez na mulher a meio da gestação, mais concretamente após as 20 semanas, e sem a existência concomitantemente de proteinúria. A sua etiologia não é conhecida e a pressão arterial retoma ao normal após o parto; pode recorrer em outras gravidezes futuras e muitas destas mulheres acabam por desenvolver hipertensão na vida futura. Quando esta hipertensão persiste após o parto constitui uma hipertensão crónica que ainda não havia sido detectada [4].

A pré-eclâmpsia (c), por sua vez, é caracterizada por uma hipertensão *de novo* acompanhada de proteinúria entre as 20 semanas de gestação e até às 48 horas após o parto [3]. É um problema exclusivo da gravidez, que afecta 2 a 8% das gravidezes no mundo, e constitui uma causa importante de mortalidade materno-fetal em todo o mundo [4, 5].

Na pré-eclâmpsia podem existir lesões em diversos órgãos maternos sendo que os mais atingidos são o rim, o fígado, o cérebro e o pulmão. Geralmente, quanto mais órgãos são atingidos maior é o número de complicações materno-fetais que surgem. A pré-eclâmpsia pode constituir a complicação renal mais frequente numa gravidez bem como a principal causa de síndrome nefrótica no mesmo período [4].

A pré-eclâmpsia em função da idade gestacional em que surge, é classificada como precoce ou tardia. Várias classificações consideram a existência de diferentes níveis de severidade para a pré-eclâmpsia não existindo porém uma uniformização estabelecida. O diagnóstico clínico pode ser difícil visto que existe um vasto leque de apresentações clínicas e não há um teste de diagnóstico específico [5, 6].

A eclâmpsia consiste no aparecimento de convulsões tónico clónicas no contexto de clínico de uma pré-eclâmpsia, após a exclusão de outras possíveis etiologias possíveis para convulsões. Em alguns casos, a eclâmpsia ocorre após estabelecido o diagnóstico de pré-eclâmpsia [4, 7]. A eclâmpsia complica cerca de 2% dos casos de pré-eclâmpsia, e 10 a 20% dos casos da síndrome HELLP (variante particular da pré-eclâmpsia, caracterizada por hemólise, enzimas hepáticas elevadas e baixa de plaquetas).

Para além da eclâmpsia, na pré-eclâmpsia podem surgir diversas outras complicações como: insuficiência renal aguda, edema cerebral, hemorragia cerebral, falência da placenta, edema pulmonar, coagulopatia, lesão hepática grave, hemólise e trombocitopenia [5, 6, 8].

A morbidade e mortalidade fetais no contexto de pré-eclâmpsia resultam da prematuridade e do baixo peso à nascença podendo surgir alterações respiratórias, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular, sepsis ou até mesmo morte [5,8,9].

Nos países em desenvolvimento, além do risco de evolução para eclâmpsia ser maior, a pré-eclâmpsia constitui uma causa significativa de mortalidade materna devido à precária acessibilidade aos cuidados de saúde. Já nos países desenvolvidos, a mortalidade materna é menor, uma vez que os partos são antecipados para assegurar o bem-estar materno. No entanto, a prematuridade acaba por condicionar mortalidades e morbidades mais significativas para os recém-nascidos [5,6, 7].

A pré-eclâmpsia tem maior incidência em mulheres nulíparas, saudáveis e sem factores de risco (7.5% de incidência) [5]. Contudo, começam a ser apontados alguns factores de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Neste contexto, sabemos que uma mulher com antecedente pessoal de pré-eclâmpsia tem um risco elevado de recorrência numa próxima gravidez, sobretudo se a complicação surgiu numa idade gestacional precoce. A existência de antecedentes familiares de pré-eclâmpsia na mãe, irmã ou ambas condiciona um risco duas a quatro vezes superior [9].

As gestantes em idades extremas da vida fértil apresentam um risco superior de vir a desenvolver a síndrome [9].

A exposição aos antígenos paternos que uma gravidez prévia proporciona parece condicionar alguma protecção para pré-eclâmpsia, pelo que uma múltipara grávida de um novo parceiro, tem um risco igual ao de uma nulípara [5, 9, 10].

Também parece importante sinalizar condições que, em maior ou menor grau, comprometam o endotélio, visto este ser um órgão fulcral na fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Assim, mulheres com patologias como sejam a hipertensão crónica, a diabetes mellitus, a obesidade, a doença renal crónica ou estados doença vascular trombótica (síndrome

antifosfolípido ou factor V Leiden) têm risco aumentado para pré-eclâmpsia [4, 5, 9, 11, 12].

Mulheres residentes em elevadas altitudes e mulheres pertencentes a estrato socioeconómico baixo revelam incidências superiores [7].

Existem igualmente factores intrínsecos à gravidez que condicionam risco aumentado para pré-eclâmpsia tais como situações onde exista massa placentar aumentada (gravidez múltipla ou mola hidatiforme) ou trisomia 13 [9,10].

	Unadjusted relative risks (95% CI)
Nulliparity	2.91 (1.28-6.61)
Multiparous women	
Pre-eclampsia in any previous pregnancy	7.19 (5.85-8.83)
10 years or more since last baby born	Increased*
Age 40 years or older	
Nulliparous women	1.68 (1.23-2.29)
Multiparous women	1.96 (1.34-2.87)
Body-mass index of 35 kg/m ² or higher	1.55 (1.28-1.88)
Family history of pre-eclampsia (mother or sister)	2.90 (1.70-4.93)
Diastolic blood pressure of ≥80 mm Hg at booking	Increased*
Proteinuria at booking appointment (≥+on dipstick testing, on more than one occasion or quantified at ≥300 mg/24 h)	Increased*
Multiple pregnancy	2.93 (2.04-4.21)
Underlying medical disorders	
Pre-existing hypertension	Increased*
Pre-existing renal disease	Increased*
Pre-existing diabetes	3.56 (2.54-4.99)
Presence of antiphospholipid antibodies	9.72 (4.34-21.75)

*Risk for pre-eclampsia increased, but by how much is unknown.

Table 2: Risk markers for pre-eclampsia at antenatal booking according to the PRE-eclampsia Community Guidelines (PRECOG[®])

Figura 1. Indicadores que conferem um risco aumentado para pré-eclâmpsia. Adaptado de: Eric A P Steeger et al. (2010) Pre-eclampsia. 376:631-44. [7]

III. Mecanismos fisiopatológicos da pré-eclâmpsia

1- A placenta

Apesar dos inúmeros trabalhos realizados com intuito de conhecer a patogenia da pré-eclâmpsia, as suas bases fisiopatológicas constituem ainda alvo de muita especulação. Parece provável existir uma intervenção de múltiplos factores como genéticos, imunológicos, inflamatórios e bioquímicos [13, 14].

A placenta parece ser o órgão central da pré-eclâmpsia pois está envolvida quer no aparecimento quer na remissão dos sintomas. Deste modo, atribuiu-se um papel importante à placenta e até ao fenómeno da placentação na sua fisiopatologia [9, 13].

Após a fecundação, o zigoto sofre várias divisões mitóticas, atingindo-se o estado de mórula ao terceiro dia. A mórula é preenchida por líquido que ocupam os espaços intercelulares, o que leva a uma reorganização celular, que culmina com a formação de uma camada mais externa de células, o trofoblasto, e uma massa célula interna, que futuramente será o embrião. A placentação consiste na decidualização maciça e espontânea do endométrio associada a simultânea invasão do trofoblasto [13, 15]. Em gestantes normais, o citotrofoblasto (origem fetal) invade as artérias espiraladas do útero e transforma-as em vasos de baixa resistência e grande calibre. Tais alterações arteriais irão garantir a nutrição adequada do feto [5]. Assim, o correcto desenvolvimento da placenta é crucial para o sucesso da gravidez tendo particular destaque a diferenciação do trofoblasto dentro da placenta, a sua invasão na decídua do endométrio e a remodelação que ele induz nas artérias uterinas.

Se existir uma inadequada remodelação das artérias espiraladas podem surgir limitações no aporte sanguíneo à unidade útero-placentar. A perfusão placentar irregular intercala períodos de isquémia com reperfusão e este ambiente de hipoxia pode criar alterações nos processos bioquímicos locais bem como modificações arquitecturais. Assim, a função placentar normal pode ficar comprometida [7].

Alguns autores acreditam que a placentação anormal podem dever-se uma resposta imunológica materna exagerada ao trofoblasto ou falha na preparação uterina para receber o trofoblasto. De qualquer modo, os distúrbios na placentação parecem aumentar o risco de pré-eclâmpsia e têm sido considerados um evento precoce na sua patogenia, embora não necessariamente o primeiro defeito nem mesmo um defeito necessário. As alterações na placentação condicionam um maior risco de evolução para pré-eclâmpsia embora não condicionem risco absoluto, pois nem todas as gestações com deficiente aporte sanguíneo placentar acabam por desenvolver pré-eclâmpsia [7, 16].

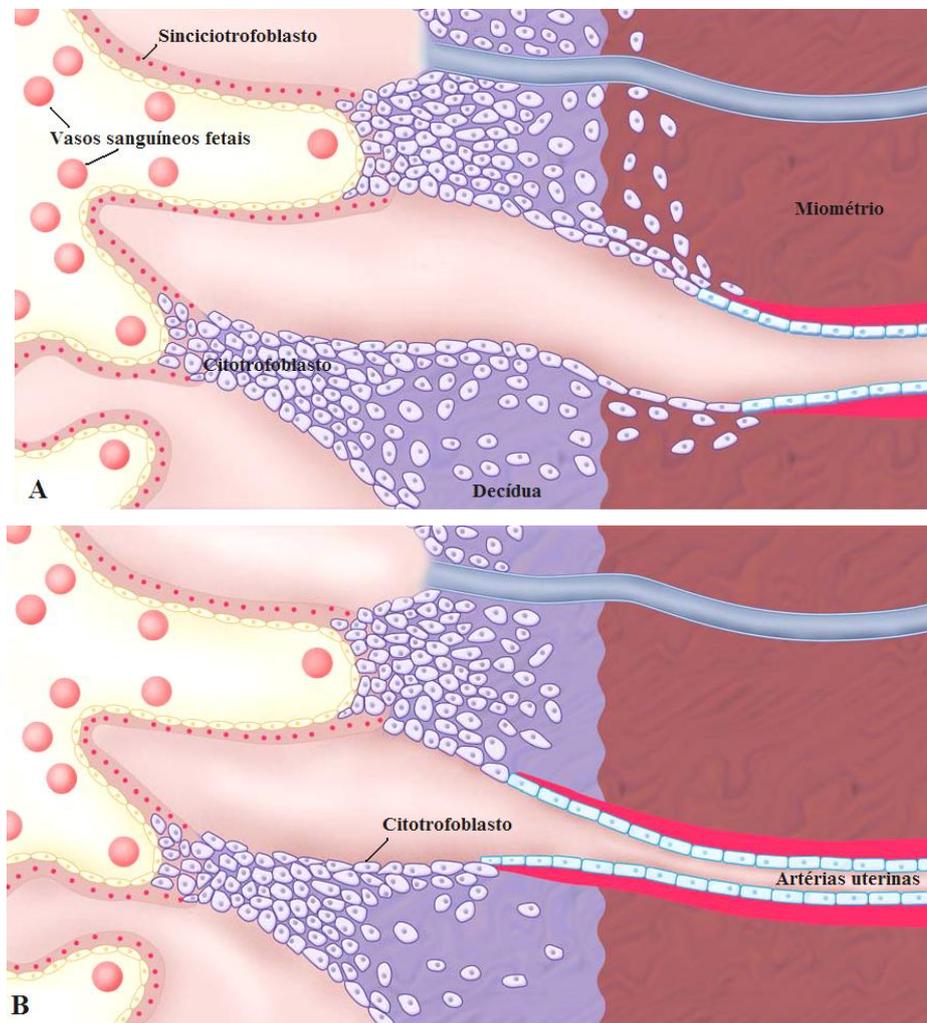


Figura 2. A- Placentação na gravidez normal; B- Placentação na pré-eclâmpsia

Adaptado de: Alice Wang et al. (2010) Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology* 24:147-58 [5]

A inadequada placentação aumenta o risco de evolução para pré-eclâmpsia pois a hipóxia crónica pode condicionar alterações estruturais e funcionais na placenta. De seguida inicia-se libertação anómala de mediadores do espaço intervilo para a circulação materna os quais vão condicionar uma resposta inflamatória excessiva e disfunção endotelial. Assim, na pré-eclâmpsia parece existir uma inadequada invasão uterina do trofoblasto (primeiro estágio) a qual leva a alterações na placenta. De seguida, há uma libertação de factores placentares (micropartículas da membrana sincicial, citocinas e factores anti-angiogénicos) para circulação materna. Todos estes factores vão interagir com o endotélio materno, o qual muitas vezes já se encontra danificado devido à existência de alterações prévias, causando disfunção endotelial. Esta disfunção endotelial corresponde ao segundo estágio da pré-eclâmpsia e é a responsável pelas manifestações clínicas [7, 13].

Apesar de ainda se desconhecer muito acerca das alterações placentares, e de nem todas as alterações da placenta evoluírem para pré-eclâmpsia, parece claro que na pré-eclâmpsia a placenta secreta de modo anómalo factores para a circulação materna. A inadequada placentação é uma alteração placentar que embora nem sempre presente na pré-eclâmpsia, se encontra fortemente associada à mesma e aumenta o risco de desenvolver a síndrome. Nos casos em que ocorre alguma alteração placentar, a evolução ou não para pré-eclâmpsia pode ser condicionada por factores genéticos, ambientais, anti-angiogénicos e imunológicos próprios de cada gestação. Por outro lado também é possível que caso placentação tenha ocorrido anteriormente sem alterações a pré-eclâmpsia derive da actuação de factores sobre a placenta normal. Assim, ou existem factores que condicionam a má placentação, ou a placenta normal é alterada por factores maternos. Posteriormente, há libertação anómala de factores placentares que lesam o endotélio causando alterações em diversos órgãos e em diversos processos fisiológicos (eixo renina-angiotensina-aldosterona, stress oxidativo, inflamação, sistema imunológico) [9, 14].

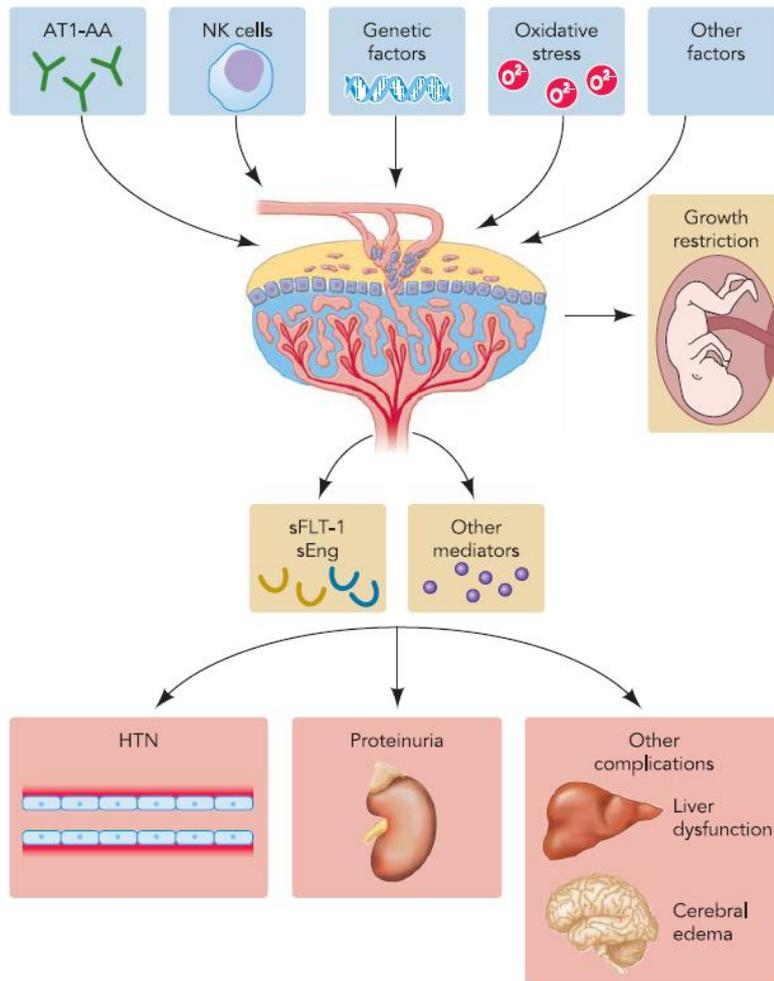


Figura 3. Sumário da patogenia da pré-eclâmpsia. Adaptado de: Alice Wang et al. (2010)

Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology* 24:147-58 [5]

2. Mecanismos biomoleculares

Vários mecanismos são apontados como prováveis intervenientes na patogenia da síndrome sendo alguns deles a hipoxia, a inflamação, a genética e o balanço angiogénico.

a) Imunologia/genética

Para que o processo de placentação decorra com normalidade é necessário existir uma tolerância imunológica entre a mãe e o feto, a qual vai permitir ao útero ser um local imunologicamente privilegiado. Só assim, poderá ocorrer o correcto desenvolvimento da unidade feto-placentar [5, 9].

De acordo com estudos efectuados, parece haver uma forte contribuição do sistema imunológico na patogenia da pré-eclâmpsia existindo inclusive autores que consideram a pré-eclâmpsia como resultado de um insucesso na interacção entre as duas entidades genéticas [9].

Um vasto número de células imunitárias, e em particular células *natural killer*, actuam na interface materno-fetal quando da invasão do trofoblasto e da remodelação das artérias uterinas [6]. As interacções entre antigénios do complexo HLA-C, HLA-E e HLA-G fetais e células dendríticas ou *natural killer* uterinas parecem ser importantes na regulação da invasão do trofoblasto. Algumas combinações entre HLA-C fetais e receptores de superfície de células *natural killer* maternas podem ser incompatíveis e predispor à pré-eclâmpsia [6,9].

Mulheres com pré-eclâmpsia prévia e mulheres grávidas de um novo parceiro parecem ter um risco maior de desenvolver a síndrome provavelmente por existir maior possibilidade de ocorrer uma combinação desfavorável de factores trofoblásticos com receptores de superfície celular maternos.

A inadaptação imunológica contribui para a inadequada invasão do citotrofoblasto no útero por resposta materna anormal aos antígenos fetais. Isto significa que é necessário um sistema imunitário intacto para que se desenvolva pré-eclâmpsia. As mulheres com imunodeficiências parecem ter incidências mais baixas de pré-eclâmpsia o que atesta a importância dos factores imunológicos no desenvolvimento fisiopatológico desta entidade [5, 6, 9].

b) Eixo renina-angiotensina-aldosterona

A gravidez normal promove alterações cardio-vasculares no sentido otimizar o aporte sanguíneo ao feto. Tal como já referido, existe expansão plasmática e o aumento do débito cardíaco. Paralelamente, a pressão arterial desce pois verifica-se uma menor actividade da renina plasmática, da menor sensibilidade à Angiotensina II, do aumento do péptido natriurético e da vasodilatação sistémica. Esta última deve-se ao aumento da produção endotelial de óxido nítrico e de prostaciclina.

A pré-eclâmpsia parece cursar com alterações do eixo renina-angiotensina-aldosterona. Evidências sugerem que se verifica uma sensibilidade aumentada aos vasopressores apesar dos seus níveis poderem estar suprimidos. Em particular, acerca da Angiotensina II sabemos que os seus níveis plasmáticos são inferiores aos da gestação normal. A maior sensibilidade verificada pode dever-se ao facto de existirem auto-anticorpos que se ligam ao receptor da Angiotensina II, imitam a sua acção, e freiam a produção normal endógena. Os mesmos receptores foram relacionados com o fenómeno da placentação sendo apontados como capazes de inibir a invasão do citotrofoblasto tornando-se potenciais responsáveis por alterações na placentação [9].

c) Hipoxia

O termo HIF (*hipoxia inducible factor*) designa um conjunto factores produzidos pela placenta em condições de hipoxia. Os HIF estão intimamente ligados ao desenvolvimento vascular da placenta uma vez que regulam a expressão de alguns factores por parte do citotrofoblasto invasivo, como por exemplo o VEGFR-2 (*vascular endothelial growth factor receptor*) e Flt-1 (*fetal liver kinase-1*). Sendo a invasão do citotrofoblasto um processo fundamental para o sucesso da gravidez, os HIF podem influenciar a placentação e o sucesso da gravidez [9].

Na pré-eclâmpsia as mulheres apresentam alterações dos HIF e dos seus alvos. A hipoxia placentar aumentada pode assim contribuir para a patogenia da pré-eclâmpsia através do aumento da expressão de HIF os quais vão afectar a vasculatura da placenta [9].

d) Balanço angiogénico e resposta inflamatória

A inadequada remodelação das artérias espiraladas que parece caracterizar a pré-eclâmpsia leva a episódios de hipoxia e reperfusão placentar repetidos. Essas limitações ao aporte sanguíneo conduzem a alterações bioquímicas que acabam por comprometer funcionalmente a placenta. Na sequência de tais alterações, parece haver libertação vários factores locais para a circulação materna como sejam micro-partículas da membrana do sincitiotrofoblasto, citocinas e factores anti-angiogénicos. Alguns desses factores, nomeadamente as citocinas, vão exacerbar a resposta inflamatória que ocorre em toda a gravidez normal. Já os factores anti-angiogénicos, cujos níveis circulantes se tornam aumentados, parecem ter uma interveniência decisiva na patogenia da pré-eclâmpsia. Eles danificam o endotélio materno, o grande alvo da lesão nesta síndrome [14]. No âmbito da pré-eclâmpsia, os factores anti-angiogénicos mais estudados são o sFlt-1 (*soluble fetal liver kinase-*

1) e o sEng (*endoglina solúvel*). Os referidos factores têm capacidade para bloquear as respostas biológicas dos factores VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e TNF (*tumor necrose factor*) respectivamente.

A família VEGF engloba um conjunto de proteínas diméricas com semelhanças estruturais entre elas e cuja actividade é crucial no fenómeno da angiogénese. A dita família inclui as seguintes moléculas: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, PlGF-1 e PlGF-2. A actuação destas moléculas ocorre através da ligação a receptores de superfície celular: o VEGFR-1 (*vascular endothelial growth factor receptor*) ou Flt-1, o VEGFR-2 ou Flk-1/KDR (*fetal liver kinase-1/kinase insert domain-containing receptor*) e o VEGFR-3 [17].

No ser humano, a expressão do receptor VEGFR-3 encontra-se limitada ao endotélio dos vasos linfáticos; a esse receptor podem ligar-se o VEGF-C e o VEGF-D condicionando crescimento dos vasos linfáticos. O receptor VEGFR-1 ou Flt-1, recruta células endoteliais progenitoras e promove a migração de monócitos quando estimulado por algum dos seus ligandos (VEGF-A, VEGF-B, e o PlGF 1 e 2). Já o VEGFR-2 ou Flk-1/KDR é expressado em quase todas as células endoteliais. A ele podem ligar-se o VEGF-A, o VEGF-C, o VEGF-D, e o VEGF-E. A sinalização celular mediada por este receptor parece regular a proliferação, migração e sobrevivência de células endoteliais [17,18,19].

O VEGF-A, muitas vezes designado simplesmente por VEGF, é o mais amplamente estudado dos factores de crescimento. Além de ter uma acção crucial nos fenómenos embrionários de vasculogénese desempenha também funções importantes no indivíduo adulto. Intervém por exemplo na mediação dos processos angiogénicos que ocorrem em fenómenos fisiológicos como o ciclo menstrual feminino, e em fenómenos patológicos como neoplasias, retinopatia diabética ou aterosclerose. Actualmente, o VEGF, é igualmente apontado como interveniente em diversas patologias nomeadamente de âmbito oncológico e é o grande factor implicado na patogenia da pré-eclâmpsia [20].

O VEGFR-2 é o receptor por excelência do VEGF pois é o grande mediador da sua acção biológica. Praticamente todas as células podem expressar receptores para o VEGF mas os níveis mais altos de expressão são encontrados em tecidos onde existe fenestração endotelial, como o rim, os plexos coróides e o fígado. O VEGF nesses órgãos medeia a manutenção endotelial, mais concretamente a fenestração, actuando por mecanismos parácrinos, ou seja, após produção em locais próximos. Quando o VEGF se liga ao VEGFR-2, um receptor tirosina cinase e seu receptor por excelência, o VEGFR-2 dimeriza, dá-se a activação de tirocinas cinases, com fosforilação de resíduos de tirocinas cinases no citoplasma que por sua vez promovem a transdução de sinais biológicos. A permeabilidade endotelial conseguida através da fenestração é mediada pela fosforilação de resíduos Tyr 1175 [17,20].

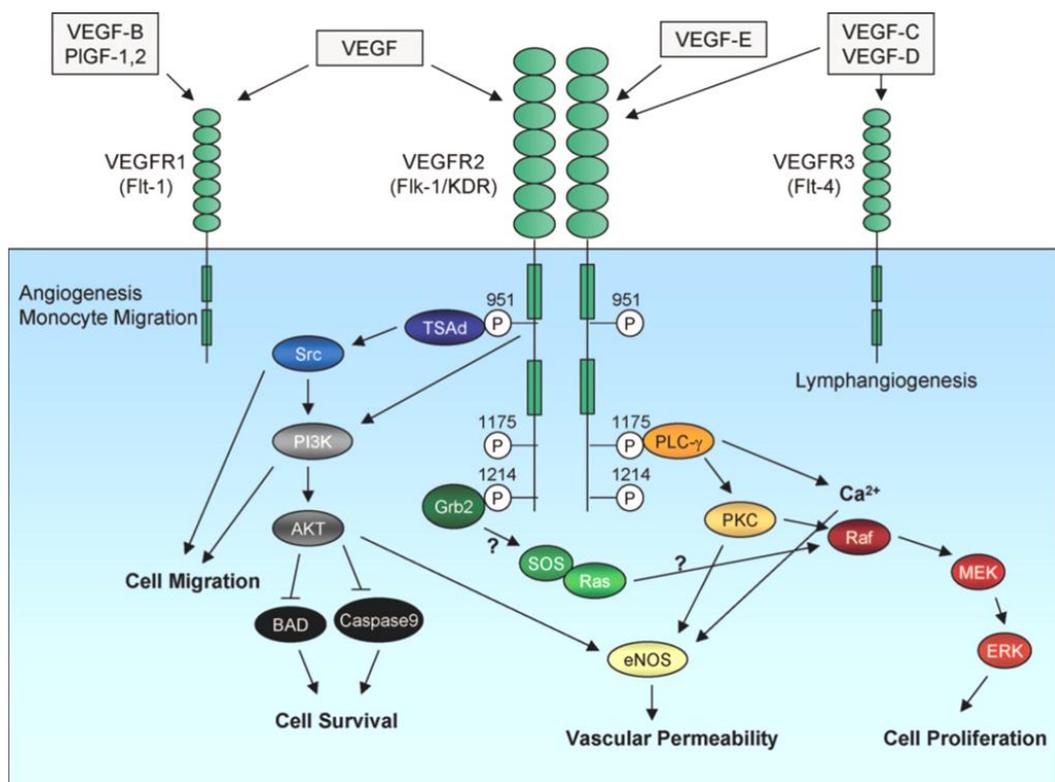


Figura 4. A via de transdução de sinal da família VEGF. Está exemplificada a transdução de sinal que pode ocorrer no receptor VEGFR-2. Adaptado de: Monique Nilson and Jonh V. Heymach (2006) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Pathway. Journal of thoracic oncology 1:768-0 [17]

Na pré-eclâmpsia a acção biológica do VEGF parece estar comprometida pois alguns factores anti-angiogénicos, capazes de o inibir, encontram uma expressão aumentada e comprometendo assim a função angiogénica normal.

A primeira alteração do balanço angiogénico descrita na pré-eclâmpsia, e também a mais estudada, é o aumento do sFlt-1. O sFlt-1 é uma molécula solúvel produzida por *splicing* alternativo do receptor Flt-1. Como é desprovida da porção membranar ou citoplasmática, não inicia a resposta biológica própria do seu ligando. O VEGF tem uma alta afinidade para se ligar ao sFlt-1, pelo que quando os seus níveis são elevados, o VEGF liga-se preferencialmente a ele, não ficando livremente disponível em circulação para se ligar ao VEGFR-2, o seu receptor habitual. Deste modo, o sFlt-1 tem capacidade de funcionar como antagonista do VEGF pois quando os seus níveis são elevados o VEGF liga-se preferencialmente a ele e não ao VEGFR-2, com ausência de resposta biológica. Sendo o VEGF uma citocina necessária em diversas funções biológicas, nomeadamente na manutenção dos endotélios, vai ocorrer disfunção endotelial sempre que os níveis de sFlt-1 foram excessivamente elevados [17,18,21].

O VEGF também exerce funções nas vias do óxido nítrico, sendo que a sua diminuição reduz a actividade da sintetase do óxido nítrico, e condiciona menos dilatação na microcirculação contribuindo para a disfunção endotelial [18].

O PlGF, outro factor da família VEGF, desempenha igualmente funções nos processos angiogénicos. Este factor parece ser capaz de potenciar a resposta do VEGF deslocando-o do VEGFR-1 (Flt-1) para o VEGFR-2 (Flk-1/KDR), o seu receptor por excelência. O PlGF tem ainda capacidade para estimular a angiogénese em condições de hipoxia ou inflamação. Na pré-eclâmpsia os níveis de PlGF circulante também estão diminuídos, sendo provavelmente inibido pelo sFlt-1 tal como acontece ao VEGF [9,14].

Alguns estudos em animais sugerem, que para uma gestação evoluir para quadros de pré-eclâmpsia é necessário inibir o VEGF e o PlGF em simultâneo, tendo o sFlt-1 capacidade para o fazer. Assim, as propriedades anti-angiogénicas do plasma das mulheres com pré-eclâmpsia parecem dever-se ao bloqueio do VEGF e do PlGF medida pelo sFlt-1 endógeno, libertado em excesso pela placenta [18].

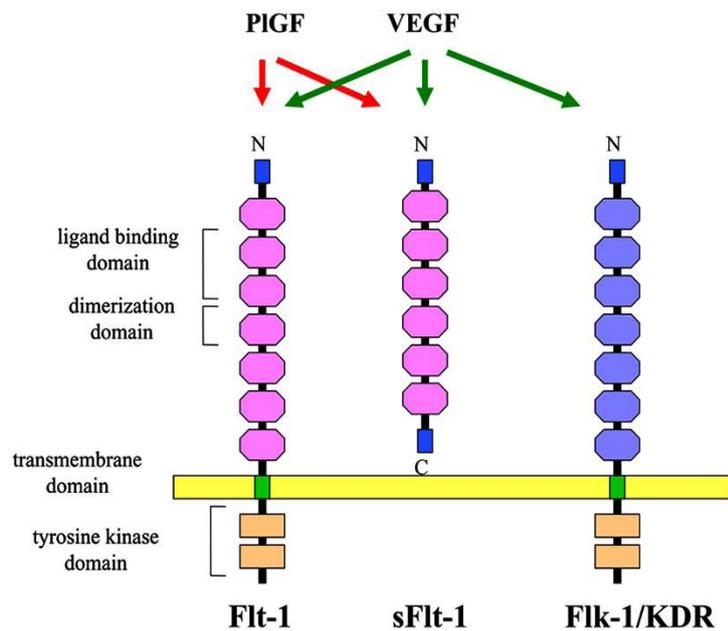


Figura 5. Estrutura dos receptores de tirosina cinase do VEGF. Adaptado de: Naoko Kita, Junji Mitsushita (2008) A possible placental factor for preeclampsia: sFlt-1. *Current Medical Chemistry* 15:711-15 [8]

Outra alteração frequentemente descrita é a elevação do sEng, uma forma solúvel da endoglina (Eng). A endoglina é um co-receptor de superfície celular para o factor transformador de crescimento $\beta 1$ e $\beta 3$ (TGF- $\beta 1$ e TGF- $\beta 3$) o qual tem capacidade para regular o tónus vascular através de acções nas vias do óxido nítrico. Apesar de pouco se saber acerca das acções da sEng, esta parece ter potencial para impedir que o TGF se ligue aos seus receptores celulares impedindo a sinalização mediada pelas vias do óxido nítrico nas células

endoteliais. O sEng parece ser outro factor anti-angiogénico produzido pela placenta isquémica e julga-se começar a aumentar dois ou três meses antes do desenvolvimento de pré-eclâmpsia (de notar que os níveis de sFtl-1 parecem aumentar essencialmente junto ao inicio clínico da pré-eclâmpsia) [4,14,22,23].

Ensaio clínico animais mostram que o sFtl-1 e o sEng podem ter uma acção sinérgica na patogenia da pré-eclâmpsia/eclâmpsia e que a associação de ambos pode amplificar a disfunção endotelial condicionado maior gravidade de sintomas. Outros marcadores de pré-eclâmpsia começam a ser apontados mas ainda pouco se sabe acerca da sua actuação.

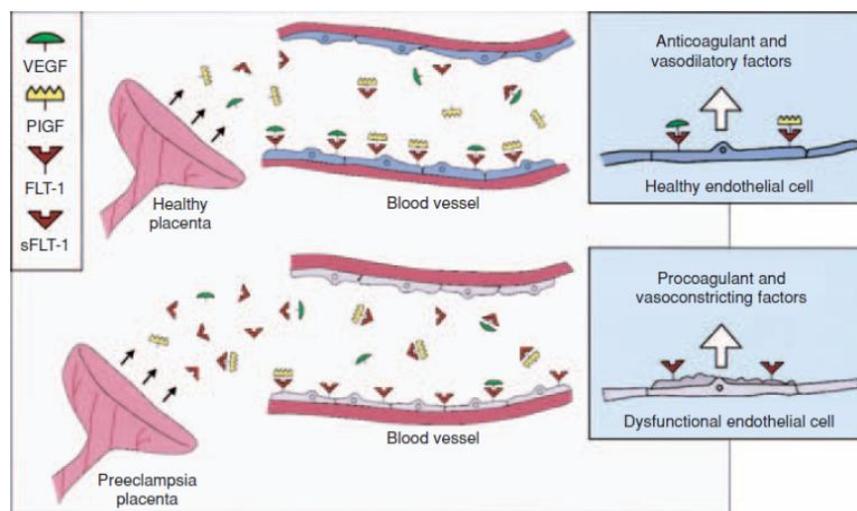


Figura 6. A libertação anómala de factores placentares na pré-eclâmpsia. Adaptado de: S. Ananth Karumanchi, Sharon E. Maynard, et al. (2005) Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Internacional* 67:2101-13 [10]

3. Alterações maternas diferentes órgãos e manifestações clínicas

O grande alvo de lesão na pré-eclâmpsia é a célula endotelial materna pelo que se encontram alterados muitos marcadores serológicos de activação e disfunção endotelial (antigénio de Von willebrand, fibronectina celular, endotelinas) [10,18].

A pré-eclâmpsia define-se pela existência de hipertensão e proteinúria. [5] A hipertensão decorre da elevada sensibilidade aos vasopressores, do aumento da resistência vascular periférica e das alterações do tónus vascular. As alterações na resistência vascular devem-se à disfunção endotelial. Por sua vez, as alterações do tónus vascular parecem ser mediadas pela endotelina-1, um vasoconstritor libertado pelas células endoteliais danificadas e aumentado na pré-eclâmpsia, bem como pelo óxido nítrico, um vasodilatador produzido pelo endotélio e diminuído na pré-eclâmpsia.

A apresentação clínica da pré-eclâmpsia pode fazer-se através de sintomas inespecíficos como vómitos, náusea, dor abdominal (epigastro ou flanco direito), cefaleias e alterações visuais, pelo que se exige um elevado grau de suspeição clínica.

Como já referido, os órgãos maternos mais susceptíveis às alterações endoteliais e inflamatórias são o sistema nervoso central, os pulmões, o rim, o sistema vascular, o coração e a coagulação [7]. As alterações patológicas encontradas nos diversos órgãos são, de um modo geral, decorrentes do estado de hipoperfusão causado pela vasoconstrição generalizada. Por exemplo, o fígado e as supra-renais tipicamente mostram zonas de enfarte, necrose e hemorragia parenquimatosa; até o coração pode desenvolver necrose endocardica resultante da hipoperfusão associada ao choque hipovolémico. As complicações que acometem o SNC devem-se à vasoconstrição e provavelmente à acção local dos factores anti-angiogénicos. Podem ocorrer hemorragia cerebral, edema cerebral, microangioaptia trombótica ou vasoconstrição cerebral cuja tradução clínica são convulsões (geralmente grande mal epiléptico), alterações visuais e cefaleias [4, 10]. A cascata da coagulação está activada na pré-

eclâmpsia, podendo ocorrer quadros que variam entre a ligeira trombocitopenia e o HELP síndrome. O HELP síndrome, já previamente referido, pode manifestar-se clinicamente por um quadro de dor abdominal no epigastro ou no quadrante superior direito, alterações visuais, cefaleia, náuseas e vômitos ao qual se associam alterações laboratoriais características (trombocitopenia).

Em cerca de 15% dos casos de pré-eclâmpsia severa permanece morbidade materna significativa após a resolução da fase aguda. Geralmente o descolamento da retina, a hemorragia cérebro-vascular, e a síndrome HELP complicada, são as grandes fontes de tal morbidade.

IV. As alterações fisiopatológicas do rim na pré-eclâmpsia

1. Barreira de filtração glomerular e fisiopatologia da proteinúria

A barreira de filtração glomerular é formada por três camadas: o endotélio fenestrado, a membrana basal e os podócitos [24].

Apesar de serem descritas de seguida as características principais de cada um dos componentes da barreira de filtração, importa referir que a mesma deve ser considerada funcionalmente como um todo.

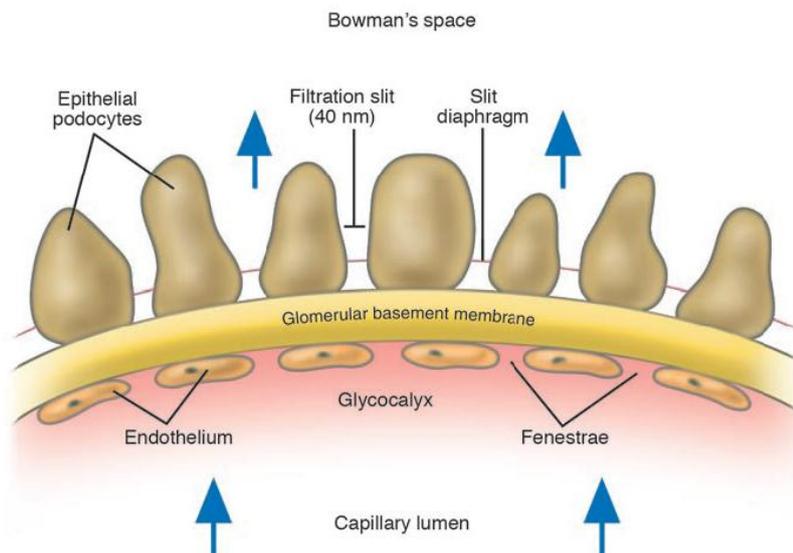


Figura 7. Constituição da barreira de filtração glomerular. Adaptado de: William M. Deen.

(2204) What determines glomerular capillary permeability? The journal of clinical investigation. 114:1412-14 [28]

Endotélio

O endotélio diz-se fenestrado quando é perfurado por poros trans-citoplasmáticos. Este tipo de endotélio encontra-se essencialmente em órgãos onde é exigida uma elevada taxa de trocas entre os compartimentos intra e extra-celular.

No rim, os poros ocupam cerca de 20 a 50% da área de superfície do endotélio glomerular e as fenestrações, cada uma medindo entre 70 a 100 nm, constituem uma barreira para as macromoléculas do plasma. No entanto, o tamanho das fenestrações é maior que o de algumas proteínas plasmáticas pelo que os poros não são suficientes para limitar a sua passagem para o ultrafiltrado glomerular. Para ultrapassar esta limitação, o endotélio é coberto, na face luminal, por uma camada superficial proteica denominada glicocálice, cujos principais componentes são glicoproteínas e glicosaminoglicanos. Estas partículas, carregadas negativamente, repelem algumas proteínas plasmáticas impedindo a sua passagem através do endotélio. Assim, algumas proteínas que, pelo seu tamanho, teriam potencial para atravessar os poros do endotélio, como por exemplo a albumina, não atravessam para a membrana basal porque são repelidas pelo glicocalice.

O endotélio fenestrado acaba por permitir a livre passagem de água e solutos (sódio, ureia e glicose) mantendo baixa permeabilidade para determinados componentes plasmáticos (plaquetas, leucócitos e eritrócitos). Neste contexto, alterações da fenestração endotelial podem ter potencial para comprometer a função de filtração [25].

A fenestração do endotélio glomerular é mediada e mantida pelo VEGF, factor sintetizado nos podócios sob apertada regulação. Parecem ser as próprias células endoteliais, através da síntese de factores específicos, que fazem essa mesma regulação. Deste modo, qualquer mecanismo que cause deficiência, ou que condicione uma menor actividade do VEGF, tem potencial para causar alterações na fenestração endotelial, com o consequente comprometimento da função da barreira glomerular [25, 26].

O endotélio glomerular, para além de desempenhar funções de filtração glomerular, tem ainda capacidade para recrutar células inflamatórias e plaquetas sanguíneas quando é alvo de uma agressão. A agressão endotelial parece ser uma característica comum de patologias, como por exemplo, a pré-eclâmpsia, a nefropatia diabética, a hipertensão ou a rejeição de

transplante. O endotélio sintetiza também diversas substâncias vasoativas que exercem funções ao nível do controle do fluxo plasmático renal (óxido nítrico, um vasodilatador e endotelina-1, um vasoconstritor) [25].

~

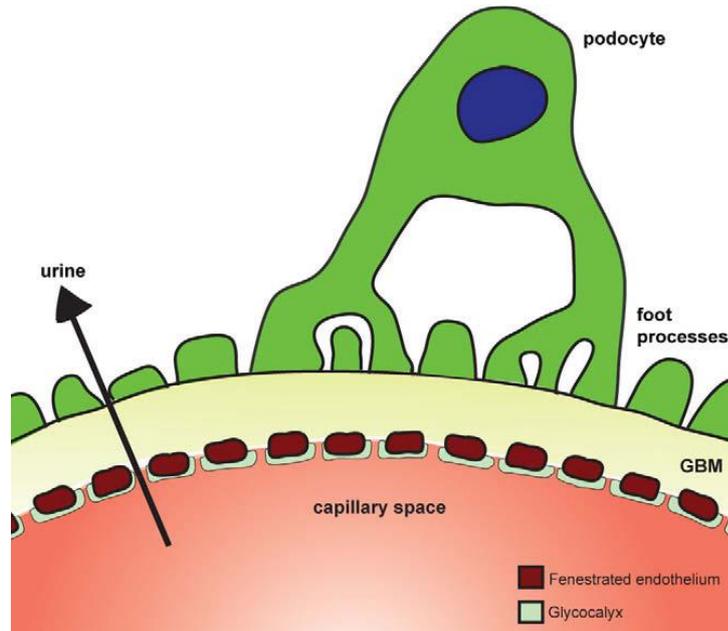


Figura 8. Estruturas que formam a barreira de filtração glomerular. Adaptado de: Jaakko Patrakka, Karl Tryggvason. (2010) Molecular make-up of the glomerular filtration barrier. BBRC 396:164-9 [26]

Membrana Basal

A membrana basal, outro componente da barreira de filtração, é sintetizada pelos podócitos e é constituída essencialmente por proteoglicanos de carga negativa (colagénio do tipo IV, laminina e heparina sulfato). Todos esses compostos, no seu conjunto, acabam por colaborar na limitação à passagem de moléculas com carga negativa e volumosas do plasma

para o ultrafiltrado. No entanto, a grande função da membrana basal, parece ser a de proporcionar suporte mecânico à barreira de filtração [27].

Podócitos

Os podócitos, por sua vez, são células epiteliais altamente especializadas que revestem os capilares do glomérulo formando a camada visceral da cápsula de Bowman. Estruturalmente são células constituídas por um corpo celular proeminente com longas projecções citoplasmáticas cuja terminação é denominada de pés podocitários. Os pés podocitários de um podócito, interdigitalizam-se com os pés podocitários de podócitos vizinhos, cobrindo externamente toda a membrana basal. Por entre os pés interdigitalizados existem locais que permitem a passagem de fluidos para o espaço de Bowman, as chamadas fendas de filtração. A fenda de filtração acaba por ser uma junção celular especializada entre os pés podocitários de podócitos vizinhos que exerce funções de filtração.

A ligação entre os pés podocitários vizinhos, ou seja, as fendas de filtração, são constituídas estruturalmente por proteínas como a caderina e por outras mais específicas como a nefrina, a podocina ou a sinaptodina. Todas elas, de algum modo, fazem parte da normal fisiologia dos podócitos, seja por entrarem na constituição da fenda, ou por interagirem com outras presentes no citoplasma do podócito, como por exemplo a actina, influenciando vias de sinalização e a motilidade no podócito. Algumas delas, em função da carga negativa que possuem, conseguem ainda condicionar selectividade para algumas proteínas plasmáticas influenciando o processo de filtração. Alterações em qualquer uma dessas proteínas condicionam alteração na estrutura normal do podócito e da fenda de filtração, o que parecem ser desencadeador de proteinúria [30].

A nefrina é uma proteína transmembranar pertencente à família das imunoglobulinas e codificada no cromossoma 19. Foi a primeira proteína identificada como constituinte da

fenda de filtração e parece ser uma estrutura chave para manter a sua integridade. Cada uma das proteínas (nefrina) liga-se à sua homóloga no podócitos adjacente e a outras proteínas locais. Assim, a nefrina desempenha funções de adesão e de transdução de sinais entre podócitos através de uma larga interacção com proteínas vizinhas. O domínio extra-celular da nefrina de dois podocitos vizinhos liga-se entre si e o domínio citoplasmático, após fosforilação, condiciona acções celulares dentro do podóctio. Uma interacção importante da nefrina ocorre com actina do citoesqueleto dos pés podocitários permitindo-lhe condicionar modificações na forma dos podocitos e na estrutura da fenda de fenda de filtração. Mutações no gene da nefrina estão associadas a formas severas de proteinúria e alterações na interacção normal da nefrina com outras proteínas podem condicionar morfologia anormal dos podócitos e proteinuria [28,31].

A podocina, uma proteína intra-celular associada a membrana dos podócitos, está envolvida na organização dos complexos da fenda interagindo com a nefrina. Esta parece ser importante para a manutenção da actividade da nefrina e quando existem alterações na sua função pode ocorrer igualmente proteinúria [32].

A sinaptopodina, proteína presente nos pés podocitários, mantém ligações com a actina sendo importante na manutenção da forma dos podócitos. A família Neph, interage com a nefrina e com a actina, parecendo ser responsável pela actividade da actina citoplasmática [32].

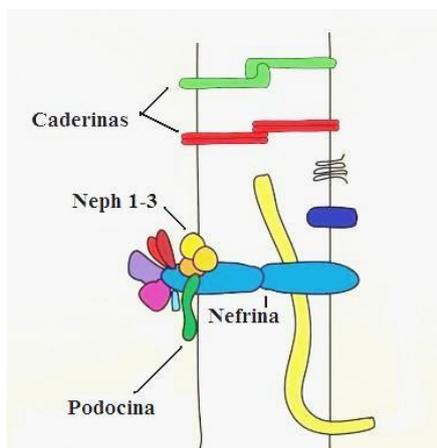


Figura 9. Algumas proteínas que constituem a fenda de filtração. Adptado de: Jaakko Patrakka, Karl Tryggvason. (2010) Molecular make-up of the glomerular filtration barrier. BBRC 396:164-9 [26]

Assim, os podócitos são células complexas que além de entrarem na constituição da barreira de filtração glomerular, desempenham funções de manutenção da integridade da barreira por estarem envolvidas na manutenção dos outros constituintes, o endotélio e a membrana basal. O podócito produz o VEGF e regula a fenestração endotelial; a sua lesão e/ou perda conduz a menor produção de VEGF e pode estar envolvido na patogênese da proteinúria. O VEGF parece ser também capaz de fosforilar a nefrina e de ajudar a manter a integridade dos próprios podócitos [26,31].

Cada uma das três camadas da barreira exerce um papel importante no processo de filtração sendo que uma lesão em qualquer uma delas pode condicionar patologia. A interação mais valorizada em termos fisiopatológicos na barreira de filtração, é a que ocorre entre o endotélio e os podócitos. A maioria dos autores considera que, mais importante do que a distinção clara entre cada uma das suas camadas constituintes da barreira, é essencial

considerar a barreira como um todo. Assim, o entendimento funcional da barreira de filtração deve ser feito numa perspectiva holística [4,25].

No que respeita ao processo de excreção renal sabemos que o nefrónio, a unidade funcional do rim, inclui o glomérulo e os túbulos renais.

O glomérulo através do processo de filtração glomerular produz o ultrafiltrado glomerular. Neste processo, são retidas proteínas de tamanho elevado que não conseguiram atravessar os poros ou então, que apesar do seu potencial tamanho foram repelidas devido à carga negativa. Por exemplo, a IgG não conseguem atravessar os poros do endotélio devido ao seu elevado tamanho e a albumina ou a transferrina, apesar do seu pequeno tamanho são repelidas pela sua carga [33].

Os tubulos renais por sua vez, reabsorvem activamente as proteínas que conseguiram passar a barreira de filtração permitindo, em condições normais, que cerca de 98% das proteínas que passaram a barreira de filtração, sejam por eles reabsorvidas. Ambos os mecanismos permitem que a perda de proteínas em condições normais seja ínfima [33].

O termo proteinúria é utilizado para designar uma excreção urinária de proteínas anormalmente elevada. Quantitativamente traduz-se por excreção urinária de proteínas superior a 300mg nas 24 horas. Excreções entre os 30 e 300mg/24h são consideradas microalbuminúria. A proteinúria pode ocorrer por defeitos na filtração, defeitos na reabsorção tubular ou por secreção tubular anormal. Após electroforese, e considerando o mecanismo fisiopatológico subjacente, é possível distinguir três tipos de proteinuria: glomerular, tubular e *overflow* [33].

A proteinuria glomerular deve-se a um aumento na filtração de proteínas de elevado peso molecular. Qualquer alteração na barreira de filtração que limite as suas cargas negativas e deste modo a capacidade de repelir proteínas negativamente carregadas, leva à excreção de

pequenas proteínas de carga negativa. Esta é uma proteinúria selectiva pois apenas surgem proteínas de pequeno tamanho como por exemplo a albumina e transferrina, não havendo presença de proteínas grandes como IgG. A designação proteinúria não selectiva contempla, além de proteínas de baixo tamanho, a excreção de proteínas de grande tamanho, como por exemplo IgG, e é característica de um defeito estrutural severo da barreira de filtração glomerular que permite a excreção de diversos tipos de proteínas. Na prática clínica, a existência de proteinúria é mais frequentemente devida a uma agressão ao glomérulo.

A proteinúria tubular (ou de baixo peso molecular) deve-se a uma falha na reabsorção das proteínas que passaram a barreira de filtração do glomérulo e entraram na constituição do ultrafiltrado glomerular. Algumas situações de menor disponibilidade energética podem condicionar proteinúria tubular incompleta onde existem essencialmente as proteínas de baixo peso molecular que conseguiram passar a barreira glomerular mas que os túbulos não tiveram capacidade de recuperar na totalidade. Já as doenças que levam à destruição dos túbulos renais podem condicionar proteinúria tubular completa [33].

A proteinúria de *overflow* acontece porque produção endógena se encontra muito aumentada como em casos de mieloma múltiplo condicionando também níveis superiores de excreção [33].

2- Alterações funcionais do rim

Na pré-eclâmpsia o rim sofre alterações morfológicas e funcionais acentuadas.

As manifestações renais típicas são a diminuição do fluxo plasmático renal, a diminuição da taxa de filtração glomerular e a proteinúria.

A taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal reduzem entre 30 a 40%, face a uma gravidez normal na mesma idade gestacional. A taxa de filtração glomerular diminui devido à redução que se verifica no fluxo plasmático renal e no coeficiente de filtração. Já o menor coeficiente de filtração é uma consequência da endoteliose glomerular [34]. De um modo geral, a pré-eclâmpsia não está associada a insuficiência renal aguda, no entanto, existindo relatos pontuais em casos onde se verificou uma hipoperfusão renal marcada e prolongada e em situações síndrome HELLP não tratado no imediato [4].

Em termos analíticos, a creatinina e a ureia continuam frequentemente a manter-se dentro de valores normais para uma mulher não grávida. Já o valor sérico do ácido úrico, está muitas vezes elevado na pré-eclâmpsia podendo inclusive preceder a proteinúria. A análise do sedimento urinário geralmente não revela alterações significativas, sendo raramente encontrados restos celulares [10].

Na pré-eclâmpsia, a proteinúria geralmente, ou acompanha a hipertensão, ou instala-se depois da mesma, sendo raros os casos em que a precede. [10] A quantidade de proteínas que podem ser excretadas varia enormemente e podem ocorrer valores entre os 300mg/24h e as 10gr/24h, embora o mais frequente sejam excreções <3g/24h. A proteinúria, nesta síndrome, é de natureza glomerular e é uma proteinúria não-selectiva, uma vez que após electroforese é possível identificar proteínas de alto peso molecular bem como proteínas tubulares [4]. A pré-eclâmpsia parece ser uma causa *major* de síndrome nefrótica na gravidez.

3- Alterações histológicas

Apesar de se ter reconhecido desde 1918 que o rim tinha um papel importante na pré-eclâmpsia, só na era da análise ultra-estrutural e com acesso a material de biopsia se tornou possível a elucidação acerca das lesões em causa. A apreciação histológica das lesões renais torna definitivo o diagnóstico de pré-eclâmpsia. No entanto, em alguns casos é necessário fazer o diagnóstico diferencial com outras patologias que podem ocorrer na gravidez e cursar igualmente com hipertensão [33, 34].

A pré-eclâmpsia afecta essencialmente o glomerulo. Também podem, eventualmente, ser encontradas algumas alterações nos túbulos renais e/ou nas arteríolas, mas as alterações glomerulares são a grande característica da pré-eclâmpsia [36].

Endoteliose glomerular é a designação dada às lesões histológicas que caracteristicamente acometem o glomérulo nesta patologia. O tamanho dos glomérulos encontra-se significativamente aumentado devido ao engurgitamento das células endoteliais e mesangiais. Estas, por estarem hipertrofiadas, projectam-se para dentro dos capilares glomerulares, diminuindo o seu calibre, ou até causando mesmo a sua oclusão. As células mesangiais também sofrem alterações encontrando-se igualmente aumentadas. Em alguns glomérulos o aumento das células é tão pronunciado que os capilares glomerulares chegam a ser empurrados para dentro dos túbulos contornados proximais. Esta alteração histológica pode encontrar-se também em algumas glomerulonefrites embora não com uma frequência tão elevada como na pré-eclâmpsia [3, 4, 10, 16, 26, 35, 36].

Não é frequente encontrarem-se fenómenos trombóticos ou depósitos imunológicos na pré-eclâmpsia essencialmente na microscopia de luz. Os fenómenos trombóticos são alterações sugestivas de macroangiopatias trombóticas, sendo mesmo o achado característico desse tipo de patologias. As macroangiopatias trombóticas são um grupo de diversas entidades clínicas que afectam essencialmente o glomérulo (síndrome hemolítico urémico,

hipertensão maligna) e com as quais pode ser necessário fazer o diagnóstico diferencial. [35, 36]

A imunofluorescência, na pré-eclâmpsia, pode revelar alterações variáveis, mas o achado mais frequente são depósitos de fibrina ou fibrinogénio, especialmente em casos clinicamente severos. A existência de depósitos imunológicos não é um achado típico da pré-eclâmpsia, pelo que quando esta alteração é encontrada pode ser colocada a hipótese de se tratar de nefrite lúpica, glomerulonefrite. O fenómeno de glomerulosclerose segmentar focal pode acompanhar a endoteliose glomerular da pré-eclâmpsia em até 50% dos casos. [35, 36]

O volume do glomérulo está em relação com a severidade da doença e apesar do grau de endoteliose ser variável entre glomérulos quase todos mostram algum envolvimento lesional. À medida que as lesões glomerulares são mais marcadas, a permeabilidade às proteínas aumenta [35].

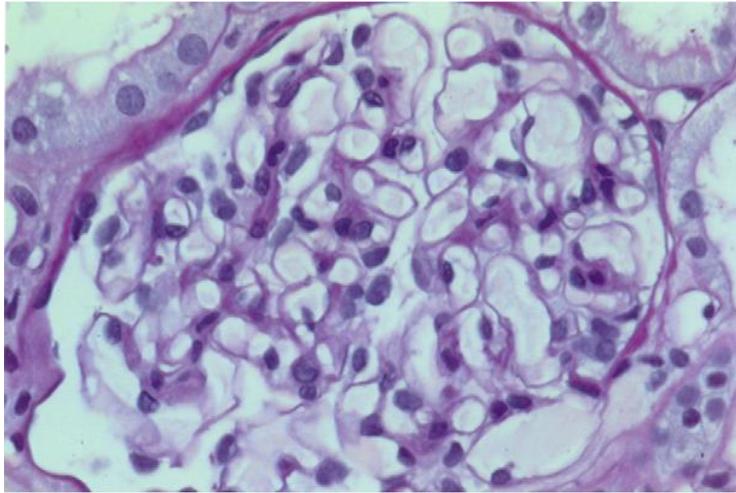
A microscopia electrónica consegue revelar melhor as alterações desta síndrome. As grandes alterações ocorrem nas células endoteliais as quais revelam aumento de tamanho e oclusão dos lúmens capilares. O aumento celular verificado é devido ao aumento dos organelos, que se encontram hipertrofiados devido à acumulação de fluidos e lípidos. A fenestração endoteilal está diminuída devido à hipertrofia das células capilares. Os podócitos aparecem frequentemente aumentados de tamanho embora os seus pés se mostrem relativamente conservados. Podem ser observado depósitos sub-edoteliais e menos vezes mesangiais de natureza desconhecida [35].

Como já referido, no estudo histológico é muitas vezes necessária a diferenciação com outras entidades clínicas. Em causa podem estar macroangiopatias trombóticas, isquémia sub-capsular de nefrosclerose hipertensiva ou a glomerulosclerose focal segmentar ou a nefropatia diabética.

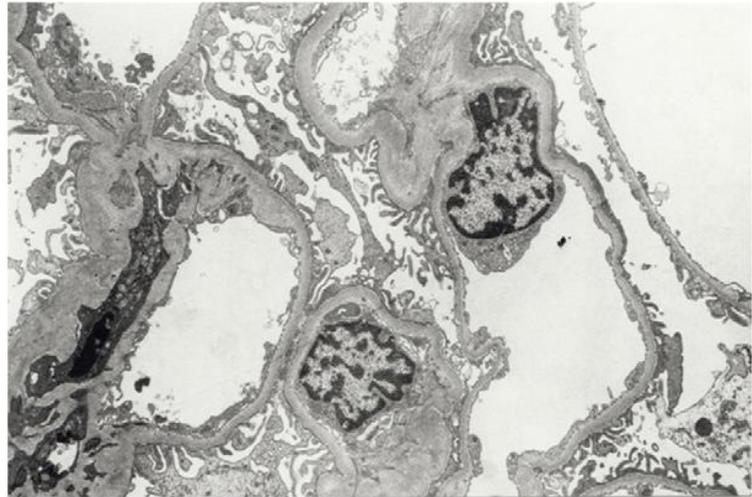
Na pré-eclâmpsia as lesões são difusas, característica que permite a distinção com isquémia sub-capsular típica de nefrosclerose hipertensiva ou de glomerulosclerose focal segmentar, patologias que podem desencadear hipertensão na gravidez mas onde as lesões histológicas são localizadas. Assim, se a endoteliose é focal, perde a sua especificidade para pré-eclâmpsia pois pode também derivar de outras patologias. No entanto, mesma a endoteliose difusa nem sempre é considerada como patognomónica de pré-eclâmpsia pois algumas biopsias renais realizadas em mulheres com gestações normais revelaram algum grau de endoteliose glomerular. Deste modo, pode ser questionada a total especificidade para pré-eclâmpsia, e a endoteliose, nesse caso, pode ser um fenómeno fisiológico intrínseco à gravidez em que apenas as formas severas possam ter significado patológico (pré-eclâmpsia).

A celularidade do glomérulo não se encontra aumentada na pré-eclâmpsia, mantendo-se a relação quantitativa normal de células e de estroma. Tal facto permite distinguir estas lesões das lesões causadas por patologias como a nefropatia diabética ou a glomerulonefrite em que o aumento dos glomerulos se faz à custa de aumentos nas células ou na matriz [35].

Em suma, a distinção histológica entre pré-eclâmpsia e outras alterações renais, que causam hipertensão na gravidez, não é apenas com base numa característica glomerular, mas sim em diversas.



A



B

Figura 10. Histologia renal normal

(A) Microscopia de luz revela lúmens capilares abertos (PAS x350)

(B) Microscopia electrónica revela presença de fenestração endotelial (x3000)

Adaptado de: D. Wide-Svensson et al. (2007) Antepartum percutaneous renal biopsy.

International Journal of Gynecology and Obstetrics 98:88–92 [37]

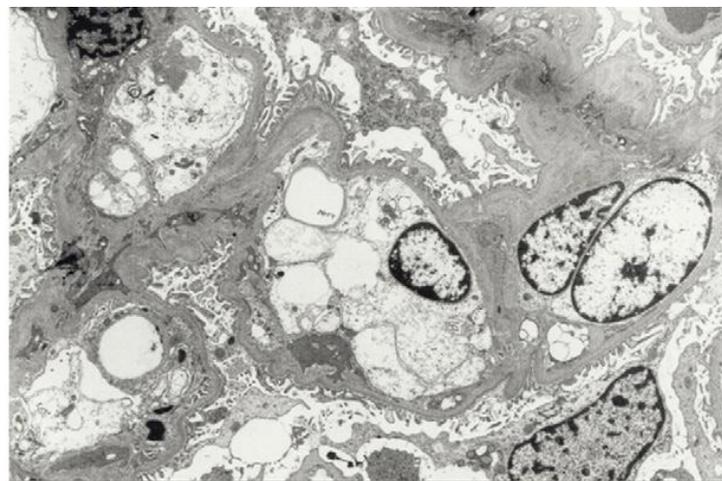
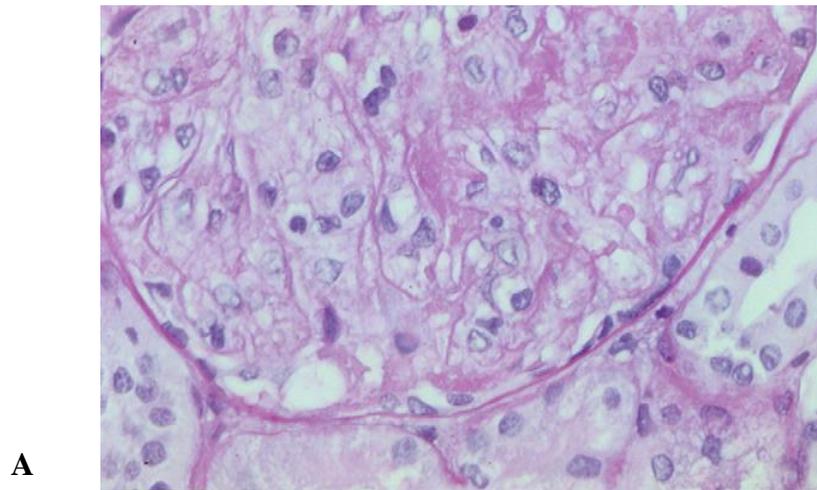


Figura 11. Alterações renais na pré-eclâmpsia.

(A) Microscopia de luz revela lúmens totalmente obliterados (PAS x350)

(B) Microscopia electrónica mostra ausência de fenestração e sinais de endoteliose severa (x3000)

Adaptado de: D. Wide-Swensson et al. (2007) Antepartum percutaneous renal biopsy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 98:88–92

4- Mecanismos da lesão renal

A pré-eclâmpsia e a hipertensão gestacional são síndromes hipertensivas da gestação verificando-se a existência de proteinúria apenas na segunda condição. Deste modo, a proteinúria constitui a grande marca clínica da pré-eclâmpsia.

As bases fisiopatológicas da proteinúria na pré-eclâmpsia ainda não são totalmente conhecidas.

Em condições fisiológicas, o VEGF, produzido ao nível renal pelos podócitos, exerce acções de modo parácrino no endotélio e de modo autócrino nos podócitos. O VEGF promove a adequada função da barreira de filtração glomerular uma vez que mantém a fenestração endotelial, influencia as proteínas da barreira e inibe a apoptose celular [36].

Na pré-eclâmpsia o balanço anti-angiogénico está marcadamente alterado, existindo uma menor actividade do VEGF nos endotélios, com alteração endotelial materna generalizada. Este fenómeno é responsável por alterações em diversos órgãos. O rim, órgão particularmente atingido na referida síndrome, sofre perda da fenestração endotelial, hipertrofia das células endoteliais (endotéliose) e alterações nos podócitos [19, 37, 38].

Funcionalmente, na pré-eclâmpsia, verifica-se uma diminuição da taxa de filtração glomerular e clinicamente há proteinúria. A menor taxa de filtração glomerular deve-se à diminuição do coeficiente de filtração e ao menor fluxo sanguíneo renal. A proteinúria, por sua vez, tem origem glomerular, pois são excretadas proteínas de elevado tamanho molecular. A proteinúria parece dever-se à existência de alterações na barreira de filtração que comprometem a normal selecção de moléculas.

O endotélio, parece de intervir no processo de proteinúria da pré-eclâmpsia, embora possa não ser um interveniente exclusivo. Alterações na sua função comprometem a filtração e, na pré-eclâmpsia, a manutenção endotelial está limitada. Por outro lado, alterações funcionais dos podócitos também têm capacidade para causar proteinúria uma vez que

limitam capacidade funcional da barreira de filtração. As alterações na função dos podócitos devem-se provavelmente a alterações que ocorrem nas suas proteínas, uma vez que a adequada acção e interacção das mesmas é crucial para manter a função e estrutura dos podocitárias. Deste modo, as alterações endoteliais ou as alterações podocitárias podem ser as prováveis causadoras de lesão na barreira de filtração na pré-eclâmpsia, com a consequente proteinúria. Nesta sequência, têm sido equacionadas algumas hipóteses acerca dos mecanismos de lesão.

É sabido que o endotélio regula a sua integridade e o seu tónus local através da libertação coordenada de factores vasoactivos, como as endotelinas. Alguns autores propõem que a lesão da barreira se inicia porque as células renais endoteliais danificadas aumentam a libertação de endotelina 1, ET-1. As endotelinas, ET-1, ET-2 e ET-3, constituem uma família de 3 péptidos de 21 aminoácidos, produzidos em diferentes tecidos, entre os quais o endotélio, onde actuam como moduladores do tónus vasomotor, da proliferação celular e a produção hormonal. As endotelinas ligam-se a dois tipos de receptores: tipo A e tipo B, ambos acoplados a proteínas G. A ET-1 constitui um mediador do tónus vascular e da homeostasia renal. O gene responsável pela sua produção localiza-se no cromosoma 6 e a sua expressão na célula endoteliais é regulada por sinais complexos onde estão envolvidos o ácido retinóico, leptina, prostaglandinas, trombina, TNF- β , IL-1, a hipoxia e o óxido nítrico. A ET-1 parece intervir nos mecanismos de lesão da pré-eclâmpsia. A secreção de ET-1 pelo endotélio está aumentada, uma vez que este se encontra lesado, devido à falta do VEGF. O aumento da ET-1, conduz a vasoconstrição glomerular, influencia os factores de crescimento locais e pode alterar a arquitectura dos podócitos e também das suas proteínas.

Existem hipóteses que consideram que a baixa actividade biológica do VEGF no rim altera directamente os podócitos, causando reorganização de algumas das suas proteínas, e não no endotélio. A menor actividade do VEGF diminui a expressão de algumas das proteínas

podócitárias pelo que a função dos podócitos fica igualmente comprometida, existindo alteração da permeabilidade da barreira e ainda menor síntese de VEGF no rim. Todas as proteínas, que de algum modo entrem na constituição da fenda ou estejam envolvidas na mediação das funções dos podócitos, podem ter expressão diminuída na pré-eclâmpsia. A nefrina tem sido uma das mais estudadas neste âmbito [3].

Assim, a primeira lesão renal pode ocorrer devido a alterações na forma e função dos podócitos, o que posteriormente vai levar à produção ou inibição de mediadores que actuem no endotélio, ou pode ocorrer por lesão do endotélio [19, 26, 39]. De qualquer modo, para a necessária função da barreira de filtração glomerular, é exigida integridade e interacção de todos os seus constituintes. Apesar de os mecanismos de proteinúria não estarem totalmente esclarecidos, e de não se reconhecer qual o mecanismo inicial de lesão, considera-se provável a existência de uma alteração da interacção normal entre o endotélio e os podócitos. A proteinúria deve ocorrer por alteração da função da barreira na sequência de alteração desta simbiose entre podócitos e endotélio. Analisar alterações da barreira de filtração, implica entendê-la funcionalmente como um todo, abordando-a numa perspectiva holística [25, 26].

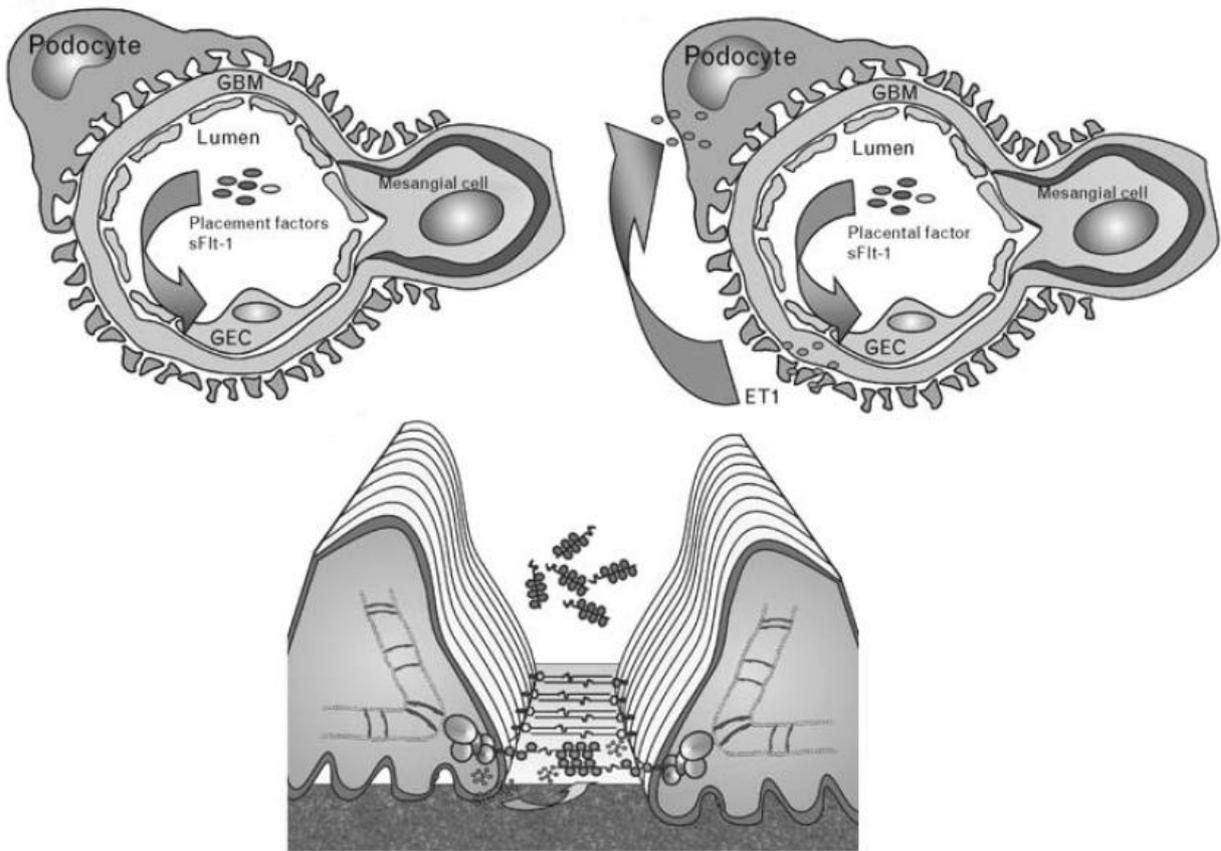


Figura 12. Um dos mecanismos possíveis para a lesão renal na pré-eclâmpsia Adaptado de: Peter V. Hauser, Federica Collino et al. (2009) Nephryn and endothelial injury. Current opinion in nephrology and hypertension 18:3-8 [28]

5- História natural das lesões renais, prognóstico e doença renal futura

As lesões histológicas encontradas nas biopsias de mulheres com pré-eclâmpsia desaparecem geralmente cerca de 8 semanas após o parto. Esta resolução histológica acaba por coincidir com a resolução clínica da proteinúria e da hipertensão que desaparecem também entre as 3 e as 8 semanas após o parto [7, 34, 35, 39].

Ocasionalmente, podem verificar-se períodos mais longos até à resolução das lesões o que pode dever-se a valores de tensão arterial e de proteinúria mais altos durante a síndrome e/ou com maior tempo entre o diagnóstico e o parto. Por outro lado, alguns autores sugerem a possibilidade de existirem dois tipos de lesões renais: as que desaparecem alguns dias após o parto (correspondendo a depósitos glomerulares de factores hemostáticos) e as que resolvem gradualmente até cerca dos 18 meses pós-parto (as alterações endoteliais e sub-endoteliais em si).

A pré-eclâmpsia é assim uma síndrome aguda própria da gravidez que parece condicionar risco aumentado para doença cardiovascular futura. A escassa literatura existente considera que o risco destas mulheres virem a desenvolver hipertensão é cerca de quatro vezes maior e o risco de ocorrência de um evento cardíaco (fatal ou não) ou de uma doença trombo-embólica duas vezes maior. O risco de doença cardiovascular parece ainda ser superior em mulheres cuja pré-eclâmpsia ocorreu em idade geracional baixa (< que 37 semanas) e/ou naquelas que tiveram quadros particularmente severos. As mulheres, cujas gravidez resultou no nascimento de um feto com atraso de crescimento intra-uterino ou foi marcada por hipertensão gestacional também têm um risco maior de desenvolver eventos cardiovasculares adversos no futuro [16, 18, 41].

Apesar da existência destes dados, torna-se difícil extrapolar uma relação directa de causalidade entre a pré-eclâmpsia e a doença cardio-vascular muitas condições que predis põem à pré-eclâmpsia predis põem já *per se* a doença cardiovascular. A pré-eclâmpsia

pode ser a primeira manifestação de um fenótipo adverso condicionador de doença cardiovascular precoce ou a disfunção endotelial transitória que se verifica na pré-eclâmpsia pode potencializar a progressão rápida da cascata da aterosclerose. Deste modo, ainda é necessário averiguar se a pré-eclâmpsia, por lesões/alterações que condiciona, confere predisposição para doença cardiovascular, ou se a maior incidência de doenças cardiovasculares nestas mulheres deriva da partilha de factores de risco cardiovasculares comuns (diabetes, obesidade, doença renal, síndrome metabólico, hipertensão crónica) [7, 41, 42, 43].

Após a gestação, as mulheres com antecedente de pré-eclâmpsia ou hipertensão gestacional tardia devem ser avaliadas clinicamente quanto a factores de risco cardiovascular e no caso da sua existência, promover intervenções precoces sobre os mesmos [44]. Particularmente para mulheres que desenvolveram hipertensão gestacional na gravidez, pré-eclâmpsia, enfarte ou descolamento da placenta, especialmente se essas condições se acompanharem de morte fetal ou restrição do crescimento, recomenda-se avaliação clínica num período de 6 meses. O intuito é avaliar a glicose e lípidos plasmáticos, o peso, o perímetro abdominal, e a pressão arterial. Esta conduta assume particular importância se existir paralelamente história familiar de doença cardiovascular futura.

No que respeita a doença renal, os dados revelam associação relevante entre pré-eclâmpsia e o risco de vir a desenvolver doença renal sendo que a existência concomitante de parto pré-termo e de baixo peso à nascença pode condicionar risco particularmente superior. [42] A existência de proteinúria três meses após o parto deve alertar para a possibilidade de doença renal e merecer envio à nefrologia. No entanto se os níveis de proteinúria não forem excessivamente elevados (<3 gr/dia) não terão ainda indicação para exames invasivos.

Um antecedente de pré-eclâmpsia está associado a maior incidência de microalbuminúria e de hipertensão futura, ambos parâmetros que podem ser preditivos de

doença renal. Assim, a pré-eclâmpsia condiciona maior risco de doença renal crónica futura e até progressão para doença renal terminal; no entanto, o risco absoluto é baixo [44]. Especula-se também acerca de quais os mecanismos adjacentes a esta associação podendo existir bases patológicas comuns (obesidade, resistência à insulina e disfunção endotelial) ou ser balanço angiogénico alterado que exacerba doença renal já existente [42]. Alguns estudos sugerem ainda que em algumas mulheres mantêm-se lesões histológicas de glomerulosclerose focal segmentar o que pode ser a consequência renal patológica da pré-eclâmpsia.

Apesar da relação entre pré-eclâmpsia, doença prévia (renal ou outra) e doença futura (renal ou outra) ser complexa e até mesmo controversa a maioria dos trabalhos publicados, revela risco aumentado para eventos cardiovasculares futuros, pelo que é possível considerar que desenvolver síndrome placentar na gravidez (especialmente se existiu concomitantemente impacto no desenvolvimento fetal) é um factor de risco adicional para doença cardiovascular na mulher. A identificação e modificação dos factores de risco parece ser a estratégia adequada para diminuir o risco de doença cardiovascular futura onde é particularmente importante a redução do peso ponderal, cessação tabágica, prática regular de exercício físico, adequação da dieta alimentar e controle dos valores de tensão arterial [5, 7, 9, 42, 45].

V. Conclusão

A pré-eclâmpsia, uma síndrome própria da gravidez, ocorre devido a um balanço angiogénico alterado que causa disfunção endotelial materna generalizada. Apesar dos mecanismos patogénicos ainda não se encontrarem totalmente esclarecidos a placenta parece libertar factores de um modo anómalo condicionado lesão em diversos órgãos.

O rim sofre alterações morfológicas e funcionais significativas e a grande manifestação clínica de lesão renal é a proteinúria. A alteração histologicamente característica é a endoteliose glomerular, lesão marcada pelo aumento das células endoteliais com oclusão dos lúmens capilares.

O VEGF é um factor de crescimento chave na manutenção do endotélio fenestrado do glomérulo renal. O balanço anti-angiogénico encontra-se alterado na pré-eclâmpsia condicionando uma menor acção biológica do VEGF nos endotélios. Tal efeito é mediado principalmente pelo sFlt-1, um factor anti-angiogénico,

Assim, a menor actividade do VEGF nos endotélios é capaz de condicionar alterações funcionais em vários órgãos existindo maior repercussão em locais onde o endotélio é fenestrado. No rim, há comprometimento da simbiose entre o endotélio e os podócitos.

O sEng, outro factor anti-angiogénico aumentado na pré-eclâmpsia parece ter acção sinérgica, uma vez que o seu aumento e vai inibir a acção biológica do TNF- β comprometendo ainda mais a vasodilatação sistémica e a fenestração endotelial. A vasoconstrição generalizada, associada ao comprometimento da fenestração endotelial vão levar a menor taxa de filtração glomerular. A alteração da barreira de filtração acaba por condicionar proteinúria.

A barreira de filtração glomerular vai sofrer alterações endoteliais e podocitárias pelo que o seu normal funcionamento vai ficar comprometido. Os mecanismos exactos de lesão

não são totalmente conhecidos mas importa salientar a importância de todos os componentes da barreira para a sua adequada função.

A resolução desta síndrome dá-se após o parto com diminuição e posterior desaparecimento da proteinúria e da hipertensão.

A existência de antecedente pessoal de pré-eclâmpsia condiciona um risco aumentado para vir a desenvolver doença cardiovascular no futuro bem como doença renal sendo importante o seguimento clínico destas mulheres.

VI. Bibliografia

- 1- Andrew Calin, Zarko Alfirevic et al. (2008) Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 22:801-3
- 2- Tiina Podymow, Phyllis August et al. (2010) Management of renal disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 37:195-210
- 3- Fadi G. Mirza, Kirsten Lawrence Cleary (2009) Pre-eclampsia and kidney. *Semin Perinatol* 33:173-78
- 4- Belinda Jim, Shucita Sharma et al. (2010) Hypertension in pregnancy. *Cardiology in Review* 18:178-89
- 5- Alice Wang, Sarosh Rana, et al. (2009) Preeclampsia: The role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology* 24:147-58
- 6- Young Nam Kim, Dae Shim Lee et al (2009) The relationship of the level of circulating antiangiogenic factors to the clinical manifestations of preeclampsia. *Wiley InterScience* 29:464-70
- 7- Eric A P Steegers, Peter von Dadelszen et al. (2010). Pre-eclampsia. *Lancet* 376:631-44
- 8- Naoko Kita, Junji Mitsushita (2008) A possible placental factor for preeclampsia: sFlt-1. *Current Medical Chemistry* 15:711-15
- 9- Bett C. Young, Richard J. Levine et al. (2010). Pathogenesis of preeclampsia. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 5:173-92
- 10- S. Ananth Karumanchi, Sharon E. Maynard, et al. (2005) Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney International* 67:2101-13
- 11- Robert W. Powers, Arun Jeyabalan, et al. (2010) Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 (sFlt-1), Endoglin and Placental Growth Factor (PlGF) in preeclampsia among High Risk pregnancies. *Chinese Academy of Sciences* 5

- 12- Peter von Dadelsen, Jennifer M. Menzies (2009) Predicting adverse outcomes in women with severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 33:152-57
- 13- Andrea L. Tranquilli, Beatrice Landi. (2010) The origino of pré-eclampsia: From decidual “hyperoxia” to late hypoxia. *Medical Hypothesis* 75:38-46
- 14- Joanna L James, Guy Whitley et al. (2010) Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces. *Jornal of pathology* 221:363-78
- 15- L. Myatt, P. Webster. (2010) Is Vascular biology in preeclampsia better? *Journal of thrombosis and haemostasis* 7: 375-84
- 16- M. Myatt (2009) Is vascular biology in preeclampsia better? *Journal of Thrombosis and Heamostasis*, 7:375-84
- 17- Monique Nilson and Jonh V. Heymach (2006) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Pathway. *Journal of thoracic oncology* 1:768-0
- 18- Eliyahu V. Khankin, Caroline Royle (2010) Placental Vasculature in Health and Disease. *Thieme Medical Publishers* 36:309-20
- 19- Alexandre Hertig, Philippe Liere (2010) New markers in preeclampsia. *Clinica Chimica Acta*. 411:1591-5
- 20- Arindel S.R. Maharaj, Patricia A. D’Amore (2007) Roles for VEGF in adult. *Microvascular Res* 74:100-13
- 21- C.W.G. Redman, I.L. Sargent. (2009) Placental Stress and Pre-eclampsia: a revised View. *Trophoblast Reserch* 23:38-42
- 22- Tammo Ostendorf, An. S. De Vriese et al. (2007) Renal side effects of anti-VEGF therapy in man: a new test system. *Neprohl Dial Transplant* 22:2778-80
- 23- M. Fang., Y He, H li et al. (2010) Alterations of serum and placental endoglin in pre-eclampsia. *The journal of international medical research*. 38:43-51

- 24- Akihide Ohkuchi, Chikako hirashima et al. (2009) Serum sFlt-1: PlGF ratio, PlGF, and soluble endoglin levels in gestational proteinuria. *Hypertension in Pregnancy* 28:95-108
- 25- Simon C. Satchell and Filip Braet (2009) Glomerular endothelial cell fenestrations: an integral component of the glomerular filtration barrier. *American Journal of Physiology* 5:947-56
- 26- Hassane Izzedine, Chrisophe Massard et al. (2010) VEGF signaling inhibition-induced proteinuria: mechanisms, significance and management. *Science Direct* 46:439-48
- 27- Rebecca R. Foster et al. (2009) The importance of cellular VEGF bioactivity in the development of glomerular disease. *Experimental Nephrology* 113:8-15
- 28- Daniel E. Henaó, Moin A. Saleem. (2010) Glomerular disturbances in preeclampsia: disruption between glomerular endothelial and podocyte symbiosis. *Hypertension in pregnancy* 29:10-20
- 29- Federica Collino, Benedetta Bussolati e tal. (2008) Preeclamptic sera induce nephrin from podocytes through endothelin-1 release by endothelial glomerular cells. *Am J physiol Renal.* 294:1185-94
- 30- Wiliam M. Deen. (2204) What determines glomerular capillary permeability? *The journal of clinical investigation.* 114:1412-14
- 31- Peter V. Hauser, Federica Collino et al. (2009) Nephrin and endothelial injury. *Current opinion in nephrology and hypertension* 18:3-8
- 32- Sylvia Menzel, Marcus J. Moeller (2010) Role of podocyte in proteinuria. *Pediatr Nephrol* 10:1725
- 33- Jaakko Patrakka, Karl Tryggvason. (2010) Molecular make-up of the glomerular filtration barrier. *BBRC* 396:164-9
- 34- M. A. Hladunewich, B.D. Myers. (2010) Couse of preeclamptic glomerular injury after delivery. *AJP- Renal Physiology* 294:614-20

- 35- L. W. Gaber et al. Renal Pathology in pre-eclampsia. Pre-eclamptic nephropathy. Pg. 443-68
- 36- Isaac E. Stilman, S. Ananth Karumanchi (2007) The glomerular injury of preeclampsia. J Am Soc nephrol 18:2281-4
- 37- Adaptado de: D. Wide-Svensson et al. (2007) Antepartum percutaneous renal biopsy. International Journal of Gynecology and Obstetrics 98:88–92
- 38- Hassane Izzedine, Christophe Massard (2010) VEGF signaling inhibition-induced proteinuria: mechanisms, significance and management. European Journal of cancer 46: 439-48
- 39- Marcello Camici. Renal Glomerular permselectivity and vascular endothelium. Biomedicine and Pharmacotherapy. 59:30-7
- 40- Vesna D. Aravic, Steven J. (2007) Wagner. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia. Nephrol Dial Transplant 22:1136-47
- 41- Durk Berks, Eric A. P. Steegers (2009) Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. Obstetrics and Gynecology 114:1307-14
- 42- Pal R. Romundstad, Elisabeth B. Magnussen (2010) Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk common antecedents? 122:579-584
- 43- Leanne Bellamy, Juan-Pablo Casas (2007) Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systemic review and meta-analysis. BMJ 335:974-7
- 44- Bjorn Egil Vikse, Lorentz M. Irgens. (2008) Preeclampsia and risk of end-stage renal disease. N Engl J Med 359:800-9
- 45- Julia J. Spam et al. (2009) Remote Hemodynamics and Renal Function in Formerly Preeclamptic women. Obstetrics and Gynecology 113:853-9

46- Sarah D. McDonald, Zhen Han et al. (2010) Kidney Disease after preeclampsia: a systemic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney diseases* 55:1026-39