

Índice

Acrónimos.....	4
Resumo.....	6
Abstract.....	7
Introdução.....	8
Adaptações fisiológicas do rim na gestação.....	9
1. Alterações anatómicas.....	9
2. Alterações na hemodinâmica renal e na taxa de filtração glomerular.....	10
3. Mecanismos subjacentes à vasodilatação e hiperfiltração.....	11
3.1. Alterações hemodinâmicas renais.....	11
3.2. Factores maternos.....	12
3.3. Regulação hormonal: esteróides sexuais.....	13
3.4. Regulação hormonal: hormonas pépticas.....	13
3.5. Mecanismos moleculares: factores de relaxamento derivados do endotélio.....	15
3.5.1. Endotelina e receptor endotelial subtipo ET _B	16
3.5.2. Actividade da gelatinase vascular.....	17
4. Intervenção renal na homeostasia.....	18
4.1. Ácido úrico.....	18
4.2. Proteínas.....	19
4.3. Balanço do sódio e do volume extracelular.....	20
4.4. Equilíbrio ácido-base.....	21
4.5. Glicose.....	22

4.6. Potássio.....	23
4.7. Cálcio.....	23
5. Sintomas urinários.....	24
Pré-eclampsia.....	25
1. Definição e epidemiologia.....	25
2. Factores de risco.....	26
3. Fisiopatologia.....	27
4. Patogénese.....	28
4.1. Lesão glomerular – endoteliose.....	30
4.2. Podocitúria.....	31
4.3. Factores angiogénicos.....	35
4.4. Anormalidades placentares.....	38
4.5. Anormalidades da via vasodilatadora.....	39
4.6. Disfunção do óxido nítrico.....	41
5. Manifestações clínicas e diagnóstico.....	42
6. Diagnóstico diferencial.....	44
7. Tratamento e prevenção.....	46
8. Prognóstico e possíveis complicações associadas.....	46
Conclusão.....	50

Bibliografia.....	52
-------------------	----

Índice de tabelas e figuras

Fig.1.....	pág. 18
Tabela I.....	pág. 23
Tabela II.....	pág. 26
Fig.2.....	pág. 29

Acrónimos

ADH – Hormona anti-diurética

ADMA – Dimetilarginina assimétrica

BUN – Azoto ureico

cGMP – Monofosfato de guanosina cíclica

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

Eng – Endoglina

eNOS – Sintetase endotelial do óxido nítrico

ET- Endotelina

ET-1 – Endotelina-1

ET_A – Endotelina A

ET_B – Endotelina B

FPR – Fluxo plasmático renal

hCG – Gonadotrofina coriônica humana

HTA – Hipertensão arterial

IL-1 α – Interleucina 1- α

IL-1 β – Interleucina 1- β

IL-6 – Interleucina 6

ITU – Infecção do tracto urinário

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LES – Lúpus eritematoso sistémico

LH – Hormona luteinizante

L-NAME – *N^G-nitro-L-arginine methyl ester*

L-NMA – *N-Monomethyl-L-arginine*

MCP-1 – *Monocyte chemotactic protein-1*

MMP – Metaloproteinase da matriz

MMP-2 – Metaloproteinase da matriz 2

NO – Óxido nítrico

NOS – Sintetase do óxido nítrico

O₂ – Oxigénio

ONOO⁻ - Peroxinitrito

PCO₂ – Pressão arterial de dióxido de carbono

PE – Pré-eclampsia

PGI₂ – Prostaciclina

PlGF – *Placental growth factor*

PO₂ – Pressão arterial de oxigénio

sEng – Endoglina solúvel

sFlt-1- *Soluble fms-like tyrosine kinase-1*

TFG – Taxa de filtração glomerular

TGF-β1 – *Transforming growth factor β1*

TNF-α – *Tumor necrosis factor α*

VEGF – *Vascular endothelial growth factor*

Resumo

Várias alterações ocorrem, a nível renal, durante a gravidez normal. Estas adaptações anatómicas e fisiológicas são iniciadas pela hCG embrionária, sendo depois acentuadas por um número adicional de hormonas, incluindo a progesterona, prostaglandinas, estrogénios e relaxina, criando assim um dos maiores distúrbios fisiológicos.

A taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal aumentam significativamente durante a gravidez, resultando numa diminuição fisiológica da concentração sérica da creatinina. Entre outras alterações podem ser mencionadas, por exemplo, a alcalose respiratória, a hipouricémia, a hiponatrémia ligeira, o aumento da excreção proteica e a diminuição da absorção fraccionada de glicose.

Estas alterações fisiológicas vão afectar parâmetros laboratoriais normais e são importantes na compreensão e acompanhamento global de uma grávida.

Existem 4 desordens hipertensivas *major* relacionadas com a gravidez, nomeadamente a pré-eclampsia, hipertensão crónica, pré-eclampsia sobreposta a hipertensão crónica e hipertensão gestacional. Dada a relevância fisiopatológica da pré-eclampsia, que permite colocar em relevo as diversas perturbações que podem afectar os mecanismos normais de adaptação renal na gravidez, justifica-se aqui uma abordagem circunstanciada.

A pré-eclampsia afecta todos os compartimentos celulares vasculares, desencadeando uma disfunção endotelial materna generalizada. O rim é um órgão chave para visualizar o processo desta doença, sendo a endoteliose glomerular, a principal lesão desta patologia. A marcada alteração glomerular é também acompanhada pela diminuição da hemodinâmica renal e perda de permeabilidade e selectividade glomerulares com proteinúria não-selectiva.

Palavras-chave: rim, gravidez, pré-eclampsia, função renal, proteinúria.

Abstract

Numerous changes occur in the kidneys during normal pregnancy. These anatomical and physiological adaptations are initiated by hCG and are marked by a number of additional hormones including progesterone, prostaglandins, estrogen and relaxin, creating one of the major physiological disorders.

Glomerular filtration rate and renal plasma flow are markedly increased during pregnancy, resulting in a physiological decrease in serum creatinine. Among other changes, can be mentioned, for example, respiratory alkalosis, hypouricemia, mild hyponatremia, increased protein excretion and a decrease in the absorption of glucose.

All these changes affect normal laboratory parameters and are important in understanding and monitoring a pregnant woman.

There are four *major* hypertensive disorders related to pregnancy, including preeclampsia, chronic hypertension, preeclampsia superimposed on chronic hypertension and gestational hypertension. Given the pathophysiological relevance of preeclampsia, which allows us to put into relief the various disturbances that may affect the normal mechanisms of renal adaptation during pregnancy is justified here a detailed approach.

Preeclampsia affects all vascular cell compartments, triggering a generalized maternal endothelial dysfunction. The kidney is a key organ to visualize the process of this disease, and the glomerular endotheliosis injury is the central lesion to this pathology. In this condition, the marked glomerular change is also accompanied by a decrease in renal hemodynamics and loss of glomerular permeability and selectivity with non-selective proteinuria.

Key-words: kidney, pregnancy, preeclampsia, renal function, proteinuria.

Introdução

Uma gravidez normal é caracterizada por diversas alterações adaptativas em quase todos os sistemas orgânicos que visam responder às exigências da unidade feto-placentar.

A adaptação mais pronunciada na gravidez ocorre no útero, seguida pelas adaptações do sistema cardiovascular e renal, respectivamente. O rim, um dos principais órgãos alvo, sofre uma série de modificações para se adaptar às necessidades materno-fetais.

Neste seguimento, o conhecimento aprofundado da fisiologia renal da gestação torna-se relevante, por facilitar a identificação de anormalidades que podem auxiliar o diagnóstico diferencial de diversas patologias na mulher grávida.

Na PE, o rim merece particular atenção devido às alterações fisiológicas e patológicas que podem surgir na gravidez. O estudo aprofundado da fisiopatologia da PE permite também contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos fisiológicos gestacionais do rim e, por esse motivo justifica-se a sua abordagem neste trabalho.

Adaptações fisiológicas do rim na gestação

1. Alterações anatómicas

Na gravidez, ocorre um aumento do volume vascular total, do volume vascular renal e do volume intestinal. Como resultado destas alterações, ambos os rins aumentam cerca de 1-1,5 cm e o volume renal aumenta cerca de 30% (1,2,3,4). Este aumento renal é devido, sobretudo, ao aumento do tamanho glomerular e dilatação dos ureteres e pélvis renal (3). Não há alterações histológicas nem alterações no número de nefrónios (4).

Há dilatação do sistema colector, incluindo os cálices renais, a pélvis renal e os ureteres em mais de 80% das gestantes. Esta dilatação é mais proeminente no lado direito (5,6) e pode conduzir a hidronefrose ou ureterohidronefrose fisiológica (1,2). Também a hidronefrose e hidroureter são mais comuns e mais pronunciados à direita. Esta maior compressão do uréter direito pode ocorrer devido à dextrorrotação do útero pelo cólon sigmoíde (2). A dilatação pode ser causada pelos efeitos da progesterona e pela compressão mecânica dos ureteres na cavidade pélvica (4). Contudo, o efeito hormonal, nomeadamente da progesterona, não está bem esclarecido. Há estudos que sugerem que a progesterona pode influenciar o relaxamento do músculo liso (6), enquanto outros sugerem que não há relação entre o grau de dilatação e a concentração de progesterona ou estradiol (1).

Um estudo recente demonstrou que também o estado de hidratação materna afecta o diâmetro pielocalicial, no terceiro trimestre de gravidez. O impacto da hidratação materna no diâmetro pielocalicial tem o seu pico 60-90 minutos após a hidratação oral. Assim sendo, a interpretação da imagiologia renal na gravidez é dependente do estado de hidratação materno (7). A dilatação do sistema urinário conduz a dificuldades na interpretação da ecografia renal e pielografia intravenosa em mulheres com suspeita de obstrução urinária (6).

A dilatação do sistema colector renal e a estase urinária decorrente estão associadas a um risco aumentado de pielonefrite nas mulheres grávidas (6).

2. Alterações na hemodinâmica renal e na taxa de filtração glomerular

As alterações hemodinâmicas renais estão entre as mais precoces e mais dramáticas adaptações maternas à gravidez (1).

De um modo geral, o volume sanguíneo aumenta entre 30 a 50%, consistindo num aumento de plasma e eritrócitos. A hipervolemia associada a uma diminuição da resistência vascular sistémica conduz a um aumento do débito cardíaco (3,8). Observa-se também uma vasodilatação generalizada e *compliance* arterial aumentada. Todas estas alterações vão conduzir a um aumento na perfusão renal e na TFG (4).

Tanto a TFG como o FPR aumentam significativamente na gravidez normal, sendo estas alterações iniciadas na fase lútea do ciclo menstrual (1,9). Este aumento da perfusão renal deve-se essencialmente ao aumento do débito cardíaco (2).

Recorrendo a uma compilação detalhada de estudos rigorosos, verificou-se que a TFG e o FPR aumentavam de 40% a 65% e 50% a 85%, respectivamente – na primeira metade da gravidez (1,10). Após atingir este pico, a TFG permanece constante até ao fim da gravidez. Este nível de hiperfiltração estende-se até ao primeiro dia pós-parto, persistindo uma hiperfiltração de menor amplitude até à segunda semana pós-parto (8).

O FPR aumenta para valores mais altos que a TFG, conduzindo a uma fracção de filtração reduzida (fracção de filtração = TFG/FPR) (1). De facto, a hiperfiltração gestacional deve-se essencialmente ao aumento do FPR (com uma contribuição *minor* da pressão oncótica diminuída) (11).

O aumento da TFG tem início às 6 semanas de gestação e o seu pico verifica-se com valores 50% acima dos valores normais, no final do primeiro trimestre (2). No fim da

gravidez, a escolha da posição lateral esquerda está associada com o aumento na taxa de filtração glomerular e excreção de sódio (4).

O aumento na TFG e no FPR causa um aumento da pressão nos capilares glomerulares, o que resulta numa diminuição da creatinina sérica e do BUN (3). A concentração sérica de creatinina diminui em média 0.4mg/dL num intervalo de 0.4-0.8 mg/dL. Uma creatinina sérica de 1.0 mg/dL, apesar de normal na ausência da gravidez, reflecte lesão/enfraquecimento renal numa gestante. Os níveis de BUN caem aproximadamente até 8 a 10 mg/dl pelos mesmos motivos (4).

3. Mecanismos subjacentes à vasodilatação e hiperfiltração renal

Estudos usando ratas grávidas como modelo permitiram uma melhor compreensão e investigação dos mecanismos subjacentes às alterações renais circulatórias marcantes durante a gestação (10).

Um bom conhecimento destas adaptações renais e cardiovasculares, numa gravidez normal, é essencial para um bom diagnóstico e gestão de doenças hipertensivas e renais (12).

3.1. Alterações hemodinâmicas renais

Os mecanismos específicos subjacentes às alterações hemodinâmicas renais ainda não estão completamente esclarecidos (1).

Uma das adaptações fisiológicas mais precoces na gravidez normal consiste na redução da resistência vascular dos órgãos não reprodutivos, o que induz uma queda significativa na resistência vascular sistémica, sendo que os rins têm grande influência nesta diminuição (12). A redução na resistência arteriolar renal aferente e eferente conduz a um aumento do FPR que leva à hiperfiltração (10).

Em gestantes, o nível mais baixo na resistência vascular renal e o pico no FPR e na TFG são alcançados no fim do 1º trimestre (12).

Os mecanismos que estão envolvidos na diminuição da resistência vascular e no aumento do FPR durante a gravidez ainda não estão completamente esclarecidos. A resposta vascular reduzida aos vasoconstritores como a angiotensina II, norepinefrina e vasopressina está bem documentada (4).

A diminuição da resistência vascular sistêmica implica o aumento gestacional do débito cardíaco, diminuindo a pós-carga cardíaca e facilitando a expansão do volume plasmático através da indução do enchimento cardíaco. Deste modo, ocorre a estimulação da retenção renal de água e sódio através do aumento da actividade simpática e do estímulo do eixo renina-angiotensina-aldosterona (12).

O aumento gestacional precoce do débito cardíaco antecipa o grande aumento no fluxo sanguíneo útero-placentar, correspondendo às exigências de O₂ e nutrientes pela unidade feto-placentar, que ocorrem mais tardiamente na gravidez (12).

Modelos animais têm sido vastamente usados na investigação dos mecanismos subjacentes à vasodilatação renal e hiperfiltração na gravidez. Usando o rato *Munich-wistar*, foi demonstrado que o aumento gestacional da TFG em cada nefrônio é consequência de um aumento no fluxo plasmático glomerular sem aumento da pressão hidrostática glomerular (1). A redução da resistência arteriolar aferente e eferente é responsável por estas alterações na dinâmica glomerular durante a gravidez (12).

3.2. Factores maternos

O aumento na hemodinâmica renal ocorre muito cedo na gravidez, sendo que na segunda semana pós-concepção a TFG já sofreu um aumento de 25% (12).

Várias hormonas estão implicadas nas alterações hemodinâmicas renais precoces. Um aumento significativo na TFG e no FPR é observado na fase lútea do ciclo menstrual, mesmo antes de a gravidez ser conseguida – muitas hormonas que estão aumentadas nesta fase, sobem ainda mais após a concepção. Estes dados sugerem que sejam os factores maternos,

mais do que os placentares, os responsáveis por estas modificações precoces na hemodinâmica gestacional (12).

3.3. Regulação hormonal: esteróides sexuais

O papel hormonal dos esteróides sexuais, estrogénios e progesterona, tem sido estudado.

A administração aguda ou crónica de estrogénios a humanos ou animais de laboratório não afecta a TFG e o FPR, apesar de aumentar o fluxo sanguíneo em outros órgãos reprodutivos e não-reprodutivos (13). Contudo, a progesterona, que aumenta na fase lútea do ciclo menstrual e durante o início da gravidez, pode contribuir para as alterações hemodinâmicas renais (12). Estudos comprovam que a administração de progesterona a animais e humanos causa um aumento da TFG e do FPR, mas em menor grau quando comparado com aquele observado na gravidez (1,12). Contudo, outros são necessários para uma melhor compreensão do papel da progesterona e dos seus metabolitos nas alterações hemodinâmicas renais induzidas pela gravidez.

3.4. Regulação hormonal: hormonas pépticas

O papel de hormonas pépticas, de origem materna ou placentar, também tem sido investigado. As evidências de que a prolactina contribui efectivamente para as alterações hemodinâmicas renais são ainda alvo de controvérsia, necessitando de mais estudos (1,12). Por outro lado, a relaxina, hormona ovárica e vasodilatadora, parece ser um mediador chave nas alterações circulatórias no rim e em outros órgãos maternos na gravidez (10,11,14). Esta é uma hormona péptica da família das insulinas que é normalmente produzida no corpo lúteo, em resposta à LH. Circula na fase lútea do ciclo menstrual, aumentando precocemente na gravidez. Nos ciclos concepçionais, é produzida em grandes quantidades pela placenta e decídua em resposta à hCG (4,9,11,12,15,16). Esta hormona tem sido estudada intensivamente, usando o rato como modelo experimental.

A administração crónica de relaxina a ratos machos e fêmeas ovariectomizadas reproduz as alterações renais hemodinâmicas na gravidez. Estas alterações podem ser abolidas pela administração de um inibidor da sintetase de óxido nítrico (4). Em ratas grávidas, o aumento da TFG e do FPR, assim como a prevenção da redução da reactividade miogénica de pequenas artérias renais isoladas, podem também ser abolidos pela administração de anticorpos anti-relaxina ou por ovariectomia. Alterações osmorreguladoras também são abolidas por esta prática (16).

A relaxina aumenta a endotelina e a produção do óxido nítrico na circulação renal conduzindo à vasodilatação renal generalizada, diminuição da resistência arteriolar aferente e eferente e o aumento subsequente no fluxo sanguíneo e na TFG (4,12,17). Estas alterações são conseguidas pelo aumento da actividade da gelatinase vascular (10,17).

Um estudo, realizado com o intuito de elucidar os mecanismos pelos quais a relaxina estimula a vasodilatação, utilizou ratos conscientes e demonstrou que os inibidores das metaloproteinases da matriz no geral, e das gelatinases em particular, revertem as alterações renais vasculares induzidas pela gravidez ou pela administração de relaxina a ratas não-grávidas. Este estudo mostrou também o papel essencial da gelatinase vascular, o qual está interligado com o receptor endotelial ET_B e via sinalizadora do NO na resposta renal vasodilatadora à relaxina e gravidez (17).

Todos estes factores apoiam a hipótese de que a relaxina desempenha um papel importante nas alterações da circulação renal e nas alterações osmorreguladoras na gravidez, pelo menos em ratos (4,16). Várias alterações renais e osmorreguladoras atribuídas à relaxina em roedores foram confirmadas em humanos (14).

Gravidezes obtidas pela doação de ovos são caracterizadas pela ausência de corpo lúteo, sendo por isso úteis no estudo da influência ovárica na gravidez. Um dos estudos realizados neste sentido utilizou mulheres com função ovárica normal e mulheres que

conceberam pela doação de ovos às quais se realizaram medições seriadas da função renal durante o primeiro trimestre da gravidez. Usou-se a *clearance* da creatinina das 24 horas e a osmolaridade plasmática como medidas. Todas as gravidezes deste estudo foram associadas com um aumento da *clearance* da creatinina e redução da pressão osmótica. No entanto, as alterações mostraram-se mais significativas nas mulheres com função ovárica normal, indicando a contribuição de outros mecanismos complementares ou compensatórios, para além da relaxina circulante na adaptação renal à gravidez humana. Contudo, para uma boa interpretação deste estudo devemos também ter em conta que o grupo com ovos doados é também deficiente em outros produtos lúteos que possam influenciar a função renal (9).

Concluindo, os estudos referidos sugerem que a relaxina é determinante no aumento da hemodinâmica renal e nas alterações osmorreguladoras da gravidez. Todavia, é de referir que os aumentos na TFG e no FPR, que ocorrem antes da secreção ovárica de relaxina, são provavelmente mediados por outros mecanismos ainda a definir. São necessárias mais investigações neste campo para identificar outros mecanismos que actuam na ausência da mesma (9,14).

3.5. Mecanismos moleculares: factores de relaxamento derivados do endotélio

Factores endoteliais, como as prostaglandinas e o óxido nítrico, foram sugeridos como mediadores da vasodilatação renal e da hiperfiltração na gravidez (12).

A PGI₂ é um vasodilatador circulante, produzido primariamente pelo endotélio e músculo liso dos vasos sanguíneos, que se encontra aumentado na gravidez (18). No entanto, outros estudos não mostraram um papel convincente das prostaglandinas vasodilatadoras nos aumentos da TFG e FPR induzidos pela gravidez, ou na diminuição da resistência vascular periférica total (12).

Foi também relatado que o NO interfere na mediação da vasodilatação renal gestacional e hiperfiltração (11).

A síntese do NO aumenta durante a gravidez normal e pode contribuir para a vasodilatação renal e sistémica e para a descida na pressão arterial (4). A primeira indicação de um possível envolvimento do NO advém da avaliação do GMP cíclico, um importante segundo mensageiro do NO (12).

A concentração plasmática, a excreção urinária e a produção metabólica de cGMP estão elevadas na gravidez e pseudogravidez de ratos, assim como na gestação humana (12).

Através de vários estudos, concluiu-se que a produção endógena de NO está aumentada em ratas grávidas, apesar da (s) fonte (s) de tecido dos metabolitos de NO aumentados e de cGMP permanecerem desconhecidas (12).

Uma influência directa do NO, na resposta vasodilatadora renal na gravidez, foi demonstrada em ratas grávidas quando a vasodilatação e hiperfiltração são máximas. A infusão aguda de inibidores da NOS, L-NAME ou L-NMA, resultou num marcado declínio na TFG, FPR e aumento na resistência vascular renal, com níveis convergentes àqueles verificados em ratas não-grávidas, quando administrados os mesmos inibidores (12).

A diminuição da reactividade miogénica das pequenas artérias renais isoladas, em ratas grávidas, é restaurada para níveis não-gravídicos através da remoção do endotélio ou inibição *in vitro* da NOS. A vasodilatação renal, hiperfiltração e a reactividade miogénica reduzida das pequenas artérias renais, produzida pela administração de relaxina a ratas não-grávidas, também é revertida pela inibição da NOS (12).

Mais recentemente, também foi relatado que níveis elevados de sEng circulante interferem com a sinalização de TGF- β 1 e a vasodilatação mediada pelo NO (19).

3.5.1. Endotelina e o receptor subtipo endotelial ET_B

Vários trabalhos demonstram que a gravidez e a vasodilatação e hiperfiltração induzidas pela relaxina ocorrem via um receptor endotelial da ET_B e através da via do NO (1,10,17).

A ET é importante na manutenção de um tónus vascular baixo, causando vasodilatação através do receptor endotelial subtipo ET_B (10,11,12,14,17). A infusão aguda de antagonistas selectivos do receptor subtipo ET_B, a ratas grávidas, suprime a vasodilatação e hiperfiltração renal. Os mesmos antagonistas, aplicados *in vitro*, restauram a reduzida reactividade miogénica das pequenas artérias renais isoladas, em ratas grávidas, para os níveis não-gravídicos (12). A via NO/cGMP é mediadora destas alterações na circulação renal e em pequenas artérias renais isoladas via o receptor subtipo ET_B (12,14).

Resultados similares são observados em ratas não-grávidas tratadas com relaxina, mostrando o papel essencial do receptor ET_B endotelial nas alterações induzidas pela relaxina na circulação renal (10,12,17).

Assim sendo, durante a gravidez, a relaxina acentua a via receptor endotelial ET_B-NO que normalmente actua nas fêmeas não-grávidas (e nos machos) para manter a típica resistência vascular baixa da circulação renal (12,14). Contudo, nem a gravidez, nem a relaxina afectam directamente a expressão da NOS endotelial ou do receptor endotelial ET_B (14).

3.5.2. Actividade da gelatinase vascular

Recentemente, as gelatinases vasculares, especialmente a MMP-2, foram demonstradas como componente essencial da via renal vasodilatadora (10,17). Estas desempenham um papel importante na vasodilatação renal, induzida pela relaxina, na hiperfiltração e na redução da reactividade miogénica das pequenas artérias renais (14).

Estas conclusões são baseadas em vários aspectos, entre os quais estão o papel essencial da relaxina, do receptor endotelial ET_B e do NO na gravidez mediada por vasodilatação renal e a capacidade da relaxina para aumentar a expressão da MMP, pelo menos em fibroblastos (14).

A relaxina aumenta a actividade da gelatinase vascular durante a gravidez, contribuindo para a vasodilatação renal, hiperfiltração e reduzida reactividade miogénica das pequenas artérias renais, através da activação da via receptor endotelial ET_B-NO (10,12,17).

Assim sendo, as gelatinases vasculares são um componente essencial da via vasodilatadora receptor endotelial ET_B-NO e da regulação pela relaxina (14).

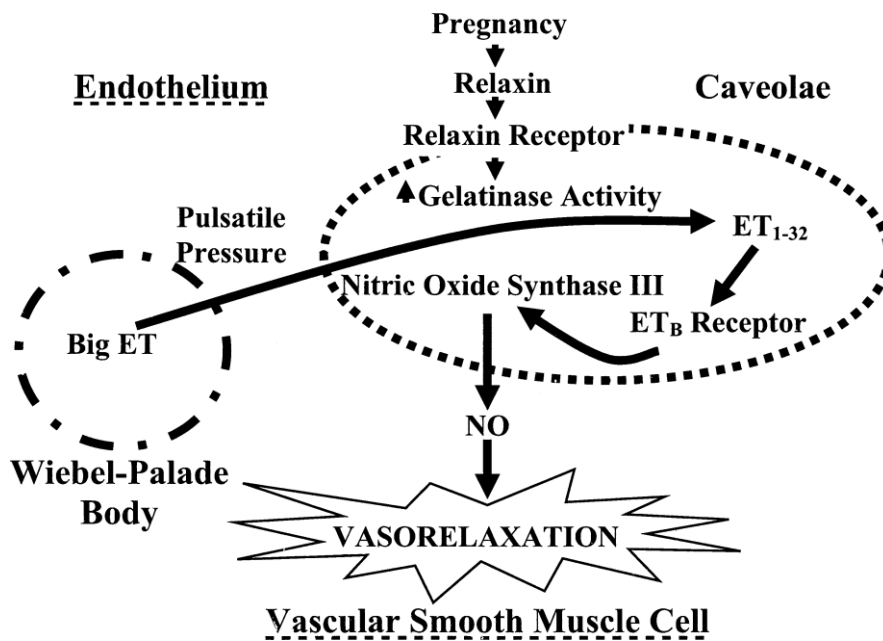


Fig.1 – Esquema proposto para os mecanismos celulares subjacentes à gravidez, vasodilatação e hiperfiltração renal induzida pela relaxina e reactividade miogénica reduzida das pequenas artérias renais (adaptado da referência 12).

4. Intervenção renal na homeostasia

O aumento na TFG implica um aumento da excreção de aminoácidos, proteínas, glicose, várias vitaminas hidrossolúveis e aumento da reabsorção de sódio (3).

4.1. Ácido úrico

A concentração sérica de ácido úrico diminui durante a gravidez normal como consequência do aumento na TFG e/ou reabsorção tubular proximal reduzida (10).

Os níveis de ácido úrico estão diminuídos cerca de 25 a 35%, correspondente a valores de 2 a 3mg/dL às 22-24 semanas de gestação. No terceiro trimestre, estes valores aumentam

para os níveis anteriores à gravidez, devido ao aumento da reabsorção tubular renal de uratos (1,4).

As fontes primárias de ácido úrico são o catabolismo das purinas e a dieta, sendo a sua excreção maioritariamente renal. Aproximadamente 95% do ácido úrico circulante está livre e sofre filtração glomerular, reabsorção tubular proximal e secreção. Apesar de múltiplos factores poderem estar envolvidos nas alterações circulatórias do ácido úrico na gravidez, a sua manipulação renal parece ser o maior contributo (1).

4.2. Proteínas

A excreção proteica urinária é importante na detecção e monitorização de doenças renais, assim como em doenças específicas da gravidez, nomeadamente a PE (1). Para além disto, é também relevante na morbidade e mortalidade renal e cardiovascular a longo prazo. Assim sendo, é de extrema importância que os métodos para detectar e medir a proteinúria sejam fiáveis (20).

Na gravidez, a excreção total proteica e a excreção urinária de albumina estão aumentadas, comparando com os valores não-gravídicos, especialmente após as 20 semanas de gestação (1).

A excreção urinária de proteínas aumenta até aos 300mg/dia, considerados normais na gravidez – ainda não está elucidado qual a percentagem exacta de proteinúria de origem glomerular e de origem tubular (20).

O aumento na proteinúria, verificado no fim da gravidez, nas mulheres com proteinúria pré-existente é mais exagerado do que seria de esperar devido a um isolado aumento na TFG (4).

No que diz respeito à excreção de albumina nas 24 horas, esta é de 12mg, com um limite superior de 20mg (1). Em consequência, há uma diminuição da albumina sérica com redução em cerca de 14% na pressão oncótica (3).

Para além destes aspectos, proteínas de baixo peso molecular e enzimas tubulares renais estão aumentadas na gravidez, implicando diminuição da capacidade de reabsorção do túbulo proximal (1).

A elevada excreção urinária de proteínas durante a gravidez deve-se ao aumento na TFG, à diminuição da reabsorção tubular proximal e a possíveis alterações na selectividade glomerular de carga (10). No entanto, aparentemente, não ocorre nenhuma alteração na selectividade glomerular baseada no peso e tamanho molecular durante a gravidez normal (1).

4.3. Balanço do sódio e do volume extra-celular

A gradual expansão de volume plasmático, que ocorre na gravidez normal, é conseguida através da retenção de 900 a 950mEq de sódio no decurso da gravidez. A reabsorção de sódio pelo túbulo renal, apesar da grande carga filtrada, é uma adaptação marcante do túbulo renal na gravidez (1).

A osmolaridade plasmática numa gravidez normal diminui para 270mosmol/kg, com uma diminuição proporcional na concentração plasmática de sódio que é de 4 a 5 mEq/L abaixo dos níveis em não-gestantes (4). Estas alterações gestacionais osmorreguladoras são estabelecidas durante o primeiro trimestre – às 10 semanas de gestação. A osmolaridade plasmática está reduzida aproximadamente 10mOsm/kg de água, quando comparado com os níveis prévios à gravidez (9).

Há evidências que a hiponatrémia na gravidez é mediada por factores hormonais. A diminuição na concentração plasmática de sódio durante a gravidez está intimamente relacionada com a produção aumentada de hCG. A administração de hCG a mulheres normais, na fase lútea do ciclo menstrual, pode induzir uma similar redefinição dos limites para a libertação da ADH e indução da sede. Ao invés de actuar directamente, a hCG parece produzir estas alterações através da libertação da relaxina. Por exemplo, estudos

demonstraram que a hiponatremia pode ser corrigida em ratas grávidas através da administração de anticorpos antirelaxina ou através de ovariectomia (4).

A ADH aumenta a reabsorção renal de água e diminui o volume urinário excretado. Faz-lo através da activação do receptor V₂ nos túbulos colectores renais, resultando na formação de urina concentrada. Na gravidez, a produção placentar de vasopressinase aumenta o catabolismo da ADH. Os níveis plasmáticos de ADH permanecem normais devido ao aumento compensatório da produção de ADH pela glândula pituitária. Como resultado, a maior parte das mulheres não têm poliúria (4).

Tentativas de corrigir a hiponatremia fisiológica da gravidez são desnecessárias e ineficazes. A redefinição do osmeostato significa que a concentração plasmática de sódio será mantida num novo nível, apesar das variações na entrada de água e sódio (4).

A concentração plasmática de sódio aumenta espontaneamente para os níveis pré-gravidez, 1 ou 2 meses após o parto (4).

4.4. Equilíbrio ácido-base

O rim também desempenha um papel importante no equilíbrio ácido-base na gravidez.

A primeira alteração ácido-base na gravidez é o aumento da frequência respiratória (1,4).

A frequência respiratória aumenta no início da gravidez e continua a aumentar até ao parto, conduzindo a uma diminuição da PCO₂ (de 27-32 mm Hg) e alcalose respiratória ligeira. Estas alterações ocorrem devido à estimulação directa dos centros respiratórios centrais pela progesterona. O aumento na frequência respiratória permite a manutenção de uma Po₂ normal/alta, apesar do maior consumo de oxigénio na gravidez (20-33%) (4).

A nível renal, ocorre uma resposta compensatória com aumento da excreção de bicarbonato e, conseqüentemente, declínio nos níveis séricos de bicarbonato. Esta diminuição do bicarbonato sérico pode limitar a capacidade tampão na gravidez (1).

Observa-se também uma pequena redução do *anion gap* sérico em gestantes (4).

4.5. Glicose

A excreção da glicose aumenta ao longo da gravidez e traduz-se por uma glicosúria normoglicémica ligada a um excedente das capacidades de reabsorção tubular para a glicose, consequência do importante aumento da carga filtrada de glucose (21). Assim sendo, gestantes podem exibir glicosúria na ausência de hiperglicémia (4).

Em condições normais, a glicose é livremente filtrada e quase completamente reabsorvida no túbulo proximal. Uma pequena quantidade de glicose é também absorvida no túbulo colector.

Habitualmente, a glicose só aparece na urina quando a concentração plasmática excede a capacidade tubular máxima para a reabsorção ou a concentração limite de 200 a 240mg/dL (1).

A glicosúria é assintomática e ocorre quando grandes quantidades de glicose são excretadas, apesar de concentrações séricas normais, e é indicativa de anormalidade tubular. Na gravidez, um aumento no volume plasmático resulta numa TFG e num fluxo plasmático tubular aumentados. Esta taxa de fluxo aumentado pode limitar a capacidade de reabsorção de glicose pelo túbulo proximal, resultando numa glicosúria fisiológica da gravidez. Existem também estudos em animais que sugerem que a reabsorção de glicose pelo túbulo distal possa estar diminuída. Portanto, o aumento na excreção de glicose na gravidez tardia pode ser secundária à diminuição da eficiência do túbulo proximal e colector (1).

Por este motivo, a quantidade de glicose excretada no terceiro trimestre está aumentada, quando comparada com a pequena quantidade excretada na ausência da gravidez (1).

Devido a todas as alterações a este nível, o uso da glicosúria para avaliação de situações de intolerância à glicose relacionada com a gravidez não é particularmente útil (1).

4.6. Potássio

O equilíbrio entre os factores caluréticos (ex. alcalose) e anticaluréticos (ex. progesterona) favorece uma diminuição da excreção do potássio ao longo da gravidez, contribuindo para um balanço do potássio ligeiramente positivo. Contudo, o potássio encontra-se amplamente distribuído entre os tecidos maternos e fetais, pelo que uma hipocaliémia moderada é habitualmente observada (21).

4.7. Cálcio

A excreção de cálcio é multiplicada por um factor de 2 a 3 durante a gravidez, em consequência do aumento da carga filtrada. Esta hipercalcúria não está associada a um aumento de cálculos renais devido ao aumento paralelo da excreção de inibidores da litogénese, como o magnésio ou o citrato (21).

<u>Variáveis</u>	<u>Valores normais na gravidez</u>
Creatinina	0,5 mg/dL
Azoto ureico	9,0 mg/dL
TFG	~ 40-65% acima do valor basal
Clearance da creatinina	~ 25% acima do valor basal
Ácido úrico	2,0-3,0 mg/dL
Proteinúria	< 300mg/24horas
Albuminúria	< 20mg/24horas
Retenção de sódio	900-950 mmol
Osmolaridade plasmática	↓ ~10 mOsm/Kg H ₂ O
Pco₂	↓ ~10 mm Hg abaixo do valor basal
Bicarbonato sérico	18-20 mEq/L
Glicosúria	Variável

Tabela I - Variáveis laboratoriais normais na gravidez (adaptado da referência 1).

5. Sintomas urinários

As alterações referidas anteriormente traduzem-se por variados sintomas urinários. Aumento da frequência urinária, nictúria, disúria, urgência e incontinência de stress são comuns durante a gravidez (22).

O aumento da frequência urinária (superior a 7 vezes/dia) e a nictúria (superior ou igual a 2 vezes/noite) estão entre as queixas mais comuns que afectam 80 a 95 % das mulheres, em qualquer fase da gestação (4).

Na origem do aumento da frequência urinária podem ser incluídas alterações na função vesical e um pequeno aumento no volume de urina excretado. O aumento da frequência urinária, geralmente, inicia-se no primeiro trimestre – a compressão mecânica da bexiga, pelo útero aumentado, não parece ser a causa primária. Apesar do aumento da frequência urinária, a poliúria tipicamente não ocorre (4).

A nictúria é comum e aumenta com a evolução da gestação. Numa amostra de 256 grávidas, 86% revelaram nictúria no terceiro trimestre, sendo que 20% destas mulheres indicaram uma frequência de 3 ou mais vezes por noite. A maior causa de nictúria parece ser o facto de as mulheres grávidas excretarem maiores quantidades de sódio e água durante a noite do que as mulheres não grávidas (4).

Vários estudos descrevem um aumento da urgência e incontinência urinárias durante a gravidez (20,23). Estas alterações podem ser devidas à pressão exercida pelo útero dilatado na bexiga, efeitos hormonais nos ligamentos suspensórios da uretra e/ou função neuromuscular alterada do esfíncter uretral estriado (23,24). A incontinência urinária, durante a gravidez, está associada a um aumento do risco de incontinência persistente seis meses após o parto (4). Contudo, apesar da gravidez e do parto vaginal espontâneo aumentarem significativamente o grau de descida do colo vesical durante a tosse, a incontinência urinária, bastante comum durante a gravidez, ocorre menos frequentemente após o parto (24).

Também as infecções urinárias são mais frequentes durante a gravidez (22). A pressão uterina sobre os ureteres, particularmente no direito, cria um espaço morto uretérico e ocorre esvaziamento vesical incompleto. Estas alterações conduzem a uma estase urinária (3) que pode estar subjacente às ITU. Num estudo anteriormente efectuado foram diagnosticadas ITU em 18% dos doentes durante a gravidez e bacteriúria assintomática em 9% dos mesmos (22).

Pré-eclampsia

1. Definição e epidemiologia

A PE é a maior causa de morbilidade e mortalidade materna e fetal (8,19,25,26,27), sendo uma doença multisistémica que afecta entre outros, o sistema hepático, renal e hematológico.

Existe uma ampla vasoconstrição, quando comparada com a vasodilatação fisiológica da gravidez, que é devida a uma disfunção endotelial generalizada. É comum também uma resposta exagerada à angiotensina II, catecolaminas e outros estímulos hipertensivos, quando comparada com as gravidezes de evolução normal (18).

Aquilo que sobretudo caracteriza a PE é o aparecimento de hipertensão e proteinúria, após 20 semanas de gestação numa mulher previamente normotensa (28,29).

Apesar da proteinúria e da hipertensão serem os principais sinais indicadores da PE, estes podem estar presentes em outras situações. A doença renal subjacente, clinicamente indetectável, é uma dessas situações e foi relatada em 20-40% das mulheres grávidas com hipertensão e proteinúria (30). Esta patologia que ocorre em aproximadamente 5% de todas as gravidezes (2,19,25,26,29,31,32) está presente unicamente na presença de placenta, mesmo quando não há feto (mola hidatiforme) e regride drasticamente após o parto (18).

Pode ser classificada em ligeira ou severa. Nos Estados Unidos da América, a percentagem das formas ligeiras é de 75% e a percentagem das formas severas é de 25%. A

HTA severa, coagulopatia, trombocitopenia, anormalidades da função hepática e restrição do crescimento fetal são eventos possíveis na forma severa (28).

2. Factores de risco

São vários os factores associados a um aumento do risco de desenvolver PE. Na seguinte tabela apresento alguns deles:

Nuliparidade
PE numa gravidez prévia
Idade superior a 35 anos ou inferior a 18 anos
História familiar de PE (parentes de 1º grau)
Hipertensão crónica
Doença renal crónica
Diabetes mellitus (pré-gestacional ou gestacional)
Gestação multifetal
Elevado índice de massa corporal
Enxaqueca
Hidropsia fetal
Restrição de crescimento fetal inexplicada
Restrição de crescimento fetal, morte fetal ou descolamento placentar numa gravidez prévia
Intervalo prolongado entre gravidezes
Síndrome antifosfolipídico ou trombofilia hereditária
Doenças do tecido conjuntivo ou vascular
Factores genéticos (grávidas de fetos com trissomia 13)
Factores ambientais (mulheres que vivem em altas altitudes ou no terceiro mundo)

Ingestão reduzida de vitamina C
--

Concentrações circulantes baixas de ácido ascórbico
--

Tabela II- Factores de risco para desenvolvimento de PE (2,8,18,29)

Destaca-se, de forma curiosa, o facto de o tabaco diminuir o risco de PE (28).

3. Fisiopatologia

Todas as características clínicas da PE podem ser explicadas por uma resposta materna à disfunção endotelial generalizada. A permeabilidade vascular aumentada resulta em edema e proteinúria, enquanto a expressão endotelial anormal de factores procoagulantes conduz à coagulopatia e a alteração no controlo endotelial do tónus vascular causa hipertensão (28).

A PE é caracterizada por resistência vascular aumentada, volume vascular diminuído, *compliance* arterial diminuída e disfunção endotelial (33).

Ao nível renal, as alterações ocorrem a nível das células endoteliais glomerulares mas também podem ocorrer modificações hemodinâmicas (8).

As manifestações renais típicas da PE são a diminuição do FPR, a diminuição da TFG e a proteinúria (2,27,33,34,35). Contudo, os valores absolutos desta diminuição podem permanecer acima da média para não-grávidas (35).

O FPR e a TFG diminuem cerca de 30% - 40% na PE, quando comparados com uma gravidez normal da mesma duração (2,18,28).

A TFG diminuída que caracteriza a PE é atribuída ao FPR e coeficiente de ultrafiltração diminuídos (8,11,27,35). A morfologia glomerular anormal pode baixar a capacidade de ultrafiltração intrínseca dos capilares glomerulares (8). Na PE, a pressão do coeficiente de ultrafiltração reduz-se aproximadamente 50%, voltando ao normal após o parto (27).

No que diz respeito à proteinúria, esta ocorre em consequência de alterações no tamanho e/ou selectividade de carga na membrana glomerular, ao possível aumento na pressão capilar glomerular e comprometimento da reabsorção tubular proximal (2,10,33,35).

Também a excreção urinária de albumina aumenta, sendo 300 vezes mais alta do que numa gravidez normal, voltando ao valor normal após o parto. Há uma moderada correlação entre a excreção urinária de albumina e a excreção urinária proteica (27).

A creatinina sérica e o BUN, geralmente, permanecem no intervalo normal para mulheres não-grávidas (2,18).

As concentrações de ácido úrico sérico estão aumentadas principalmente devido à reduzida *clearance* renal. A TFG reduzida conduz à diminuição da carga de ácido úrico filtrada e à contracção de volume plasmático que contribui para a reabsorção tubular proximal aumentada acoplada ao sódio (10).

4. Patogénese

A etiologia e patogénese da PE continuam por esclarecer, o que dificulta o desenvolvimento de estratégias preventivas e de tratamento. Factores genéticos, imunológicos, bioquímicos, hormonais, neurogénicos e ainda outros factores circulantes estão envolvidos e tornam difícil encontrar um factor patogénico comum (8).

A importância quantitativa dos vários factores endoteliais e humorais na mediação da redução da hemodinâmica renal e da função excretora e elevação da pressão arterial, durante a PE, tem sido estudada, mas os mecanismos ainda não estão completamente esclarecidos (36).

Existe uma forte tendência familiar, mas nenhuma mutação genética foi fortemente associada a esta patologia (8).

Foi relatado o defeito na remodelação das artérias espirais uterinas, aquando da invasão do trofoblasto, como um factor que leva ao aparecimento da PE. Este defeito diminui a perfusão no espaço intervilloso, conduzindo à hipóxia placentar e libertação de diferentes

factores placentares que provocam lesão e disfunção endotelial generalizada materna, resultando na característica hipertensão, proteinúria e edema (15,26,31).

Assim sendo, todas as manifestações clínicas da PE podem ser atribuídas a disfunção endotelial celular que conduz à lesão orgânica e hipoperfusão. Foi também sugerido que deve haver um factor circulante, provavelmente de origem placentar, que afecta a função celular endotelial sistémica e conduz à síndrome clínica da PE. No entanto, são vários os candidatos: $TNF-\alpha$, IL-6, IL-1 α , IL-1 β , ADMA, entre outros (18).

Dada a complexidade dos diversos mecanismos subjacentes a esta patologia, apresentam-se alguns deles separadamente, apesar de poderem estar interligados.

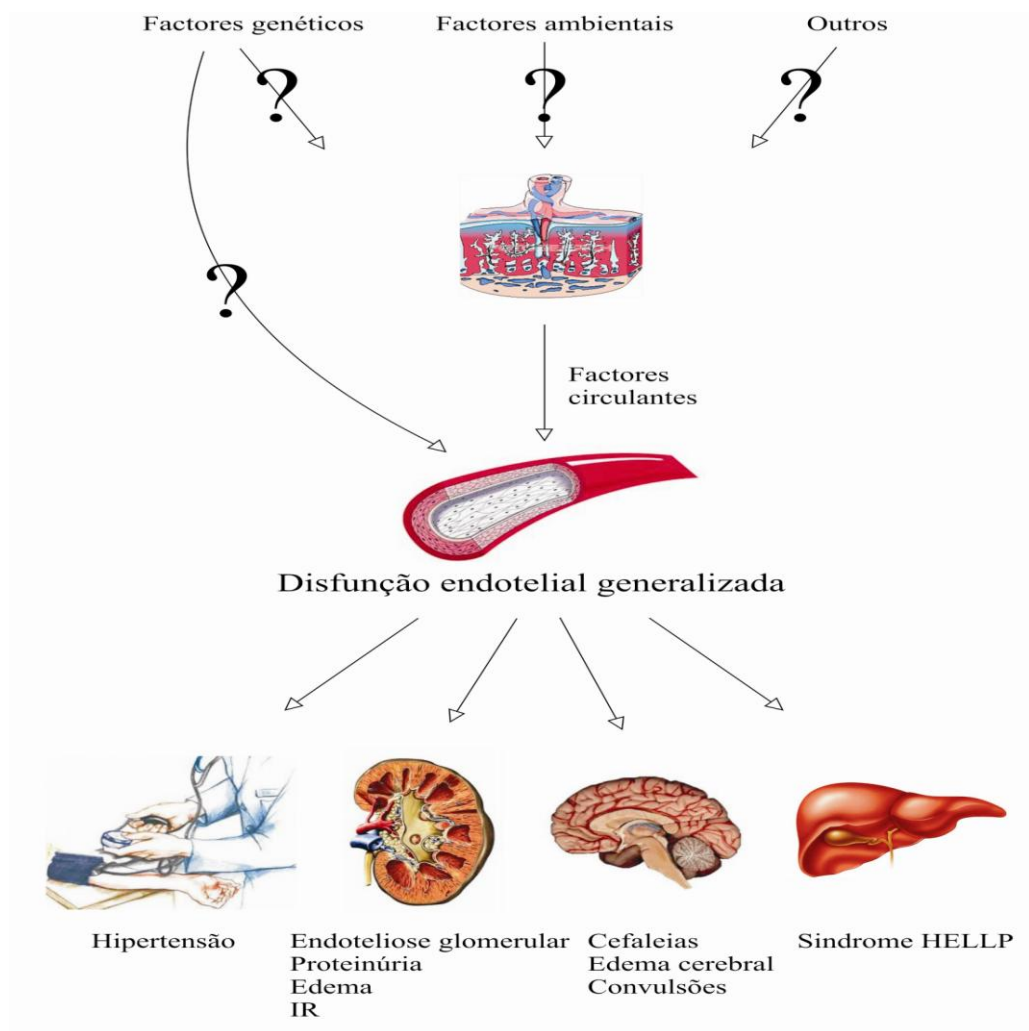


Fig.2 – Disfunção placentar e disfunção endotelial na patogénese da PE (18).

4.1. Lesão glomerular – Endoteliose glomerular

Diversas alterações são observadas nos rins de mulheres com PE, nomeadamente alterações a nível glomerular, tubular e arteriolar. No entanto, a lesão endotelial glomerular é considerada a marca na PE (2,19,25,30).

Ocorre dilatação das células endoteliais glomerulares com deposição de fibrinogénio ou derivados de fibrinogénio dentro ou debaixo das células endoteliais devido à proliferação das células mesangiais que contêm lípidos (25). A hipertrofia e dilatação das células endoteliais e mesangiais conduz à oclusão do lúmen capilar (2,10,18).

O volume glomerular está aumentado e correlaciona-se com a severidade da doença (29).

A esta lesão histológica renal característica da PE dá-se o nome de endoteliose glomerular (2,10). A microscopia electrónica é importante para confirmar a endoteliose e a perda das fenestrações endoteliais (18).

A endoteliose glomerular representa uma variante específica da microangiopatia trombótica, que é caracterizada por dilatação das células endoteliais com obliteração das fenestrações endoteliais e oclusão do lúmen dos capilares (30). A trombose associada é pouco comum (29).

O grau de endoteliose pode variar entre os glomérulos, apesar de a maioria mostrar pelo menos algum envolvimento. Estas alterações endoteliais estão limitadas aos capilares glomerulares, enquanto as arteríolas são, tipicamente, poupadas (29).

A endoteliose é considerada um contributo *major* para as manifestações clínicas da PE, nomeadamente a TFG diminuída através da redução do coeficiente de ultrafiltração em oposição à diminuição do fluxo plasmático (2). Geralmente, estes achados contribuem para a diminuição da TFG em 40% (32). À medida que alterações glomerulares aumentam, segue-se a permeabilidade às proteínas. Este facto conduz à proteinúria (20).

Quando focal, a endoteliose pode ser difícil de identificar e a sua especificidade para a PE pode ser limitada (29). No passado, a endoteliose glomerular era vista como um processo patognomónico de PE. Contudo, a endoteliose limitada foi relatada ocasionalmente em associação com outras doenças como a hipertensão gestacional sem proteinúria e mesmo em algumas gravidezes normais (30,37). Assim sendo, a endoteliose glomerular é característica da PE mas não é patognomónica (38). No entanto, quando encontramos endoteliose presente de uma forma difusa, num contexto clínico apropriado, pode considerar-se quase patognomónica de PE (18,29,30).

Depois do parto, as alterações glomerulares regridem rapidamente, coincidindo com a resolução da hipertensão e proteinúria – a regressão de algumas lesões glomerulares pode ser observada na primeira semana pós-parto e a completa regressão foi relatada 4 semanas pós-parto (2,29,30).

O grau de endoteliose glomerular parece ser um bom indicador do risco de complicações da gravidez associadas com a PE (39).

4.2.Podocitúria

A barreira de filtração glomerular é uma estrutura com 3 camadas constituídas pelas células endoteliais fenestradas dos capilares renais, pela membrana basal glomerular e pelas células epiteliais viscerais (podócitos) que formam uma membrana fenestrada (20,31,37). Esta membrana é a barreira final que impede a perda de proteínas para o espaço urinário (31).

A proteinúria em doentes com PE é mediada por alterações endoteliais e também por distúrbios na biologia dos podócitos, que incluem sobrevivência comprometida, aumento da apoptose e baixa regulação de nefrina e outras proteínas-chave da membrana fenestrada (37).

A membrana fenestrada está localizada entre os prolongamentos dos podócitos e é constituída por um complexo proteico, no qual estão incluídas a nefrina e a podocina. Estas proteínas interagem entre elas através dos prolongamentos dos podócitos, formando uma via

crítica da barreira de filtração glomerular. A diminuição da regulação de uma destas proteínas pode estar envolvida no aparecimento e desenvolvimento de proteinúria em mulheres com PE (37).

Os podócitos são os componentes *major* da barreira de filtração e uma fonte de VEGF, promovendo a integridade endotelial e sustentando as fenestrações dentro da célula endotelial (20). Estes funcionam como uma barreira de tamanho e carga, sendo que o seu destacamento da membrana basal glomerular e subsequente perda na urina pode contribuir para a proteinúria (23,25).

A função dos podócitos e da membrana fenestrada depende das concentrações fisiológicas de factores circulantes como o VEGF e o seu antagonista sFlt-1 (37).

A perda de podócitos pode ocorrer como resultado de apoptose ou excreção urinária subsequente ao destacamento dos podócitos da membrana basal glomerular (19).

A podocitúria está presente em doentes com PE, no momento do parto, e as células excretadas são normais (19).

Um estudo, anteriormente efectuado, comprovou que a podocitúria na PE é transitória, encontra-se praticamente sincronizada com a proteinúria e está relacionada com a sua severidade. Deste modo, estes resultados reforçam a tese da podocitúria como o possível mecanismo subjacente à proteinúria na PE (19,25).

A excreção urinária de podócitos, quantificada por marcadores específicos dos podócitos (podocalixina, podocina, nefrina e sinaptopodina), é um indicador sensível de lesão renal e proteinúria na PE. Estas proteínas estão todas presentes em células excretadas na PE, mas não nas células excretadas da urina de mulheres grávidas normotensas e sem proteinúria (23). Estes marcadores são proteínas responsáveis por manter a estrutura e integridade funcional da membrana fenestrada (40). Destes marcadores, a podocina mostrou uma elevada sensibilidade e especificidade, de 100% (19,23).

Existem várias explicações possíveis para o facto de a podocina ser melhor marcador para a podocitúria na PE, do que os outros mencionados. A podocalixina, nefrina ou sinaptopodina são proteínas existentes em outras células para além dos podócitos. Estas células podem estar presentes na urina, particularmente na altura do parto quando as amostras de urina podem estar contaminadas com eritrócitos, glóbulos brancos, células amnióticas, células da decídua, entre outras. Para além disto, a expressão glomerular de nefrina e sinaptopodina está diminuída em secções do rim de mulheres com PE. Consequentemente, os podócitos excretados na urina podem ter expressões mais baixas de nefrina e sinaptopodina, mas não de podocina, facto que também contribui para a sua maior sensibilidade como marcador da presença de podócitos na urina (19). Mutações no gene que codifica a podocina resultam em formas familiares recessivas de aparecimento precoce de proteinúria resistente ao tratamento esteróide (40).

Por outro lado, a nefrina parece ter um papel essencial na manutenção da permeabilidade e selectividade glomerular (15,31). A nefrina é a principal proteína estrutural da membrana fenestrada do rim e é expressa na superfície dos podócitos (31). Foi demonstrado que a nefrina tem funções sinalizadoras, regulando a polaridade do podócito, a sobrevivência da célula e a organização do citoesqueleto (15).

Vários factores produzidos pelas células endoteliais lesionadas como o ET-1, angiotensina II e MCP-1 podem alterar o citoesqueleto do podócito e a expressão de nefrina (31). A ET-1 é um peptídeo vasoconstritor endógeno e é o principal responsável pela perda de nefrina (15). Em doentes com PE, a expressão de nefrina está diminuída pela indução da libertação de ET-1 pelas células endoteliais (31).

Também em podócitos de animais expostos a sFlt-1, o antagonista de VEGF, foram relatadas diminuições dramáticas da nefrina (23). O bloqueio do VEGF induz a libertação de

ET-1 pelas células endoteliais, desencadeando a perda de nefrina. A perda de nefrina não é devida a uma inibição da síntese, mas sim à sua perda da superfície celular (15).

O (s) factor (es) séricos presentes em doentes com PE desencadeiam a produção de ET-1 pelas células endoteliais glomerulares e o ET-1 induz a perda de nefrina da superfície dos podócitos (15).

A redução da expressão de nefrina pelos podócitos está associada à proteinúria na PE. A perda de nefrina está relacionada com a rápida perda de proteínas da superfície celular, devido à clivagem do seu domínio extracelular por proteases e à redistribuição do citoesqueleto. O papel da nefrina no desenvolvimento da proteinúria na PE foi confirmado por um relato recente, que mostrou uma redução na expressão de nefrina e sinaptopodina nos glomérulos de mulheres com PE (15). Estes dados sugerem que a interferência com o ET-1 ou com a perda de nefrina pode inibir a proteinúria (15).

O primeiro estudo efectuado acerca da associação a longo-prazo entre podócitos urinários e proteinúria na PE sugere que a podocitúria aguda é altamente característica da PE e pode estar envolvida na patogénese da proteinúria nesta doença. A recuperação da proteinúria, após a perda transitória de podócitos, implica que a podocitopenia não conduza sempre à lesão glomerular irreversível via alguns mecanismos compensatórios (25).

A podocitúria ocorre também numa variedade de doenças renais, sendo que a habilidade de distinguir entre a PE e exacerbações de outras doenças glomerulares deve ser bem investigada (23). Vários estudos publicados mostraram que podócitos normais estão presentes na urina de doentes com uma variedade de doenças glomerulares, que estão associadas com proteinúria e indicaram que a podocitúria parece estar confinada apenas à doença activa, em contraste com a proteinúria que estava presente durante a fase activa e a fase crónica da lesão glomerular. Logo, a podocitúria não parece ser um simples resultado da lesão renal hipertensiva ou um simples marcador da proteinúria. Também mulheres grávidas

normotensas e mulheres com hipertensão ou proteinúria, mas na ausência de PE, não revelaram podocitúria (19).

Existe uma correlação entre a podocitúria e pressão arterial em doentes com PE. Os dados sugeriram que um factor hemodinâmico pode não ser a causa, mas um dos factores responsáveis pela aceleração da excreção urinária de podócitos na PE (25).

Estudos recentes demonstraram que a PE está relacionada com um alto risco de doença renal crónica e doença cardiovascular crónica, sugerindo que, embora transitória, a perda considerável de podócitos pode resultar num risco a longo-prazo para disfunção renal (25).

A podocitúria, como marcador subclínico de lesão renal, pode ser detectada antes do aparecimento da proteinúria e do desenvolvimento de toda a clínica da PE. Deste modo, como alvo de estudo futuro poderá ser colocada a hipótese da podocitúria fornecer um possível e útil teste de rastreio para a PE (19).

4.3.Factores angiogénicos

Recentemente foi descoberto que proteínas circulantes anti-angiogénicas de origem placentar podem desempenhar um papel importante na patogénese da proteinúria e hipertensão na PE (18).

Vários estudos mostraram evidências de que um desequilíbrio entre factores proangiogénicos (VEGF e PlGF) e antiangiogénicos (sFlt-1 e sEng) pode conduzir à endoteliose glomerular, hipertensão e proteinúria durante a doença (10,19,29).

O VEGF, sintetizado nos glomérulos pelos podócitos é um factor crítico para a manutenção da integridade endotelial, incluindo a indução de fenestrações. A deficiência glomerular genética de VEGF resulta em endoteliose e perda das fenestrações (23,29). O sFlt-1 é uma proteína que actua como um inibidor endógeno da sinalização de VEGF. Níveis circulantes de sFlt-1, produzidos predominantemente pela placenta, estão significativamente

aumentados em mulheres com PE (29). Este pode ligar-se, neutralizar e diminuir os níveis livres de VEGF e de PlGF. Estes factores de crescimento são necessários para a angiogénese activa fetal e placentar na gravidez, pelo que causam disfunção endotelial ao serem diminuídos (19,25,31).

O VEGF secretado pelos podócitos tem como funções facilitar a diferenciação, proliferação e migração das células endoteliais, promover a angiogénese, induzir as prostaciclina vasodilatadoras e o óxido nítrico nas células endoteliais (diminuir o tónus vascular e a pressão arterial) e manter as funções das células endoteliais (41). Assim, o VEGF é importante na regulação da pressão arterial e na manutenção da integridade da barreira de filtração glomerular (18,26).

O antagonismo do VEGF tem um papel importante no desenvolvimento de hipertensão, proteinúria e alterações endoteliais glomerulares características da PE (18,26).

Estudos experimentais em modelos animais que reduziram/bloquearam o VEGF, resultaram em dilatação endotelial e proteinúria similares à observada na PE. A administração do sFlt-1 induziu hipertensão, proteinúria e endoteliose glomerular em roedores. Estes achados sugerem que o excesso de sFlt-1 circulante secretado pela placenta contribui para a patogénese da PE (20,23,26).

De facto, há um aumento marcado das concentrações de sFlt-1 circulante às 5-6 semanas antes do início da PE clínica, acompanhado por uma diminuição no PlGF e VEGF circulantes (18). As concentrações séricas de sFlt-1 aumentadas contribuem para que a expressão de proteínas da membrana fenestrada (ex. nefrina) esteja diminuída, conduzindo à proteinúria (37,40).

O excesso de sFlt-1 isolado pode ser suficiente para produzir disfunção endotelial generalizada e alguns dos aspectos clínicos da PE (26).

Foi demonstrado que elevações do sFlt-1 estão relacionadas com a severidade da doença e o grau de proteinúria (40). A medição dos valores circulantes de sFlt-1 auxilia no diagnóstico da PE e espera-se que um dia possa servir como um biomarcador de endoteliose glomerular (5).

Assim sendo, as alterações endoteliais na PE estão associadas às concentrações diminuídas do VEGF e do PlGF, decorrente do excesso de substâncias antiangiogénicas circulantes (ex. sFlt-1) (18,29). Os níveis de VEGF voltam ao normal após o fim da gravidez (29,41).

Existem outros factores solúveis derivados da placenta que actuam em conjunto com o sFlt-1, causando disfunção endotelial na PE severa. A Eng é um destes factores, podendo associar-se com a eNOS e regular a sua actividade e o tónus vascular local. Esta interfere com a sinalização do TGF- β 1 e activação da eNOS nas células endoteliais, causando disrupção dos mecanismos-chave necessários à manutenção da integridade vascular (42).

O NO derivado do endotélio é um vasodilatador potente que contribui para a regulação da pressão arterial sistémica, permeabilidade vascular e angiogénese. De facto, os efeitos de VEGF na angiogénese e no tónus vascular são em parte mediados pela activação da sintetase endotelial do NO. A regulação da actividade da eNOS é complexa, envolvendo regulação dinâmica do seu estado de fosforilação. O sFlt-1 pode inibir a angiogénese e induzir hipertensão através da lesão da activação VEGF-dependente da eNOS. O TGF- β 1 induz vasodilatação através da activação da eNOS (42).

A sEng actua em conjunto com o sFlt-1 na indução da disfunção endotelial e dos sinais clínicos de PE severa – HELLP, restrição do crescimento fetal (42).

As contribuições da sEng e do sFlt-1 para a patogénese da PE estão, pelo menos em parte, relacionadas com a inibição do VEGF e estimulação pelo TGF- β 1 da activação do NO endotélio-dependente e efeitos vasomotores (42). Modificações nestes factores angiogénicos

correlacionam-se com a severidade da doença, o início precoce da PE e o nascimento de um recém-nascido com baixo peso para a idade gestacional (18).

Investigações futuras são necessárias para clarificar os mecanismos subjacentes à endoteliose e à proteinúria mediadas por estas substâncias antiangiogénicas circulantes (29).

4.4. Anormalidades placentares

Estudos, realizados ao longo das décadas passadas, forneceram um melhor entendimento dos potenciais mecanismos responsáveis pela patogénese da PE.

Foi em 1939, que E.W. Page afirmou, pela primeira vez, que a placenta desempenhava um papel central na PE. Na PE, o fluxo sanguíneo utero-placentar está diminuído e a resistência vascular uterina está aumentada. A placenta é habitualmente anormal, com evidência de hipoperfusão e isquémia. A isquémia placentar induzida pela constrição mecânica das artérias uterinas ou aorta produz hipertensão, proteinúria e, ocasionalmente, endoteliose glomerular (18).

Placentas de gravidezes com PE severa apresentam, comumente, numerosos enfartes, deposição de fibrina, trombose e estreitamento esclerótico das artérias e arteríolas. Apesar destas alterações placentares não serem universais nem específicas para a PE, parece haver uma correlação entre a severidade da doença e a extensão das anormalidades placentares (18).

As características clínicas da PE reflectem disfunção endotelial generalizada, resultando em vasoconstrição, isquémia orgânica e permeabilidade vascular aumentada. Foi sugerido que os factores circulantes derivados da placenta induzem os defeitos endoteliais, conduzindo à PE (18,42).

O processo normal do desenvolvimento placentar implica a invasão do trofoblasto na vascularização uterina, com perda de diferenciação de um fenótipo epitelial para um endotelial. Esta diferenciação, que parece ser significativamente deficiente em mulheres com

PE, pode conduzir a uma distribuição inadequada de O₂ à placenta e à libertação de mediadores de lesão endotelial (8).

Estudos relataram que o evento inicial na PE é a perfusão utero-placentar reduzida como resultado da anormal invasão do citotrofoblasto pelas arteríolas espirais (31,36,43). Estes estudos são sustentados pelo conhecimento de que a presença de uma placenta é necessária ao desenvolvimento da PE e de que as anormalidades placentares coexistem na PE. A insuficiência placentar está presente em doentes com PE e o parto resolve rapidamente esta síndrome clínica.

Pensa-se que a isquémia placentar possa conduzir à activação/disfunção do endotélio vascular materno, que resulta na formação reforçada de endotelina e tromboxano, sensibilidade vascular aumentada à angiotensina II e formação diminuída de vasodilatadores como o NO e PGI₂. Estas anormalidades endoteliais causam hipertensão através do aumento da resistência periférica total, entre outros aspectos (36).

Resumindo, o desenvolvimento da PE passa por um período assintomático marcado por anormalidades placentares, possivelmente relacionadas com isquémia. De seguida, a placenta elabora factores solúveis que vão para a circulação materna e conduzem à disfunção endotelial e à síndrome clínica (29).

Assim sendo, esforços realizados para entender a insuficiência placentar podem contribuir para o aprofundamento dos conhecimentos sobre a fisiopatologia da PE (8,29).

4.5. Anormalidades na via vasodilatadora

Na PE, há um aumento generalizado da reactividade vascular. A vasoconstrição parece ser mediada, pelo menos em parte, por alterações nas concentrações locais de várias moléculas vasoactivas, incluindo os vasoconstritores norepinefrina, ET e talvez o tromboxano e os vasodilatadores PGI₂ e NO (18).

Na PE, a produção de PGI_2 é mais baixa do que na gravidez normal, bem antes do início da hipertensão e proteinúria. O NO é um relaxante do músculo liso vascular sintetizado pelo endotélio que pode mediar a vasodilatação generalizada da gravidez normal. A lesão do endotélio vascular com diminuição da produção de NO pode contribuir para a constrição vascular na PE. O tromboxano A_2 é um vasoconstritor potente sintetizado pelas células endoteliais, plaquetas activadas, macrófagos e outros órgãos. A ET é também um vasoconstritor potente que pode ser libertado pelas células endoteliais vasculares em resposta à lesão. Estudos experimentais em animais sugerem que a hipertensão induzida pela administração de ET durante a gravidez, produz proteinúria (18).

A disrupção da homeostase das cavéolas pode contribuir para as anormalidades endoteliais na PE. Isto porque, todos ou quase todos os componentes que assinalam a via vasodilatadora da gravidez normal estão localizados às cavéolas do endotélio, sendo que a disrupção deste ambiente pode comprometer a via vasodilatadora. Qualquer um de vários factores circulantes pode perturbar, directa ou indirectamente, a homeostase das cavéolas e do endotélio – fragmentos de sinciciotrofoblasto, LDL, $TNF-\alpha$, autoanticorpos agonistas de angiotensina II, sFlt-1, entre outros (12).

A perturbação de outros componentes individuais da via sinalizadora vasodilatadora independentes da disrupção geral do ambiente caveolar podem também contribuir ou predispor à PE. Apesar de níveis circulantes de relaxina imunoreactiva terem sido relatados como similares em mulheres com PE e mulheres com gravidez normal, em idades gestacionais comparáveis, é desconhecido se a bioactividade da relaxina circulante é deficiente durante a doença. É também desconhecido se a relaxina circulante é deficiente durante o primeiro e início do segundo trimestre em mulheres destinadas a desenvolver PE. Os receptores da relaxina foram recentemente identificados, sendo que pouco é sabido acerca deste assunto (12).

Dado que o aumento na actividade da gelatinase vascular pela relaxina é um passo na via vasodilatadora da gravidez, a actividade inapropriada de MMP-2 pode contribuir para alteração da função renal na PE. Produção excessiva de ET₁ ou do receptor de ET_A ou ET_B no músculo liso das arteríolas renais pode suprimir a via vasodilatadora iniciada pela relaxina. Mutações ou polimorfismos do receptor ET_B podem predispor à PE por danificar a invasão do trofoblasto e comprometer o comportamento endotelial materno (12).

A marcante resposta vasodilatadora materna na gravidez tem início na fase lútea do ciclo menstrual e tem o seu pico no fim do primeiro trimestre. A vasodilatação materna inapropriada ou fora de tempo pode danificar a implantação, a invasão do trofoblasto, o crescimento placentar e fetal, assim como a função endotelial materna, conduzindo a anormalidades da gravidez como a PE. Claramente, mais investigações são necessárias para determinar se o decurso da gravidez é afectado pelo *timing* ou magnitude da resposta vasodilatadora materna (12).

4.6. Disfunção na produção de óxido nítrico

Mais recentemente, um grande esforço tem sido feito no sentido de associar alterações no sistema do NO com aspectos clínicos da PE. Este esforço é sustentado pelo significativo papel do sistema NO na gravidez normal (8).

Todavia, os investigadores discordam no que diz respeito à importância do NO na PE. Muitos concordam com o possível papel primário ou secundário do NO no desenvolvimento da PE, mas poucos correlacionaram a disfunção da produção de NO com os outros desarranjos metabólicos vistos nesta condição.

A disfunção primária na PE consiste numa deficiência relativa no NO disponível (secundário à degradação oxidativa), e um excesso de ONOO⁻. A combinação de uma deficiência de NO e um aumento de ONOO⁻ pode, directa ou indirectamente, iniciar a grande maioria das alterações fisiológicas e serológicas associadas com a PE, nomeadamente

alterações na pressão arterial, o aumento na TFG, a proteinúria, a disfunção plaquetar, o aumento do tromboxano e da ET e a diminuição das PGI₂ (44).

Mais investigação deve ser realizada neste campo, dado que a compreensão do papel central do NO na PE pode conduzir à investigação e descoberta de tratamentos mais efectivos e métodos de prevenção.

5. Manifestações clínicas e diagnóstico

As alterações placentares patogénicas associadas com a PE, ocorrem semanas a meses antes do desenvolvimento das manifestações clínicas (28).

Tal como foi referido anteriormente, apesar de existirem imensas manifestações sistémicas da PE, a hipertensão (tensão arterial $\geq 140/90$ mm Hg) e a proteinúria (proteinúria ≥ 300 mg/dia numa amostra de urina das 24 horas) são os indicadores que a caracterizam e advêm da disfunção endotelial generalizada.

Habitualmente, estas alterações ocorrem a partir da 20^a semana de gestação (29) até depois do parto, habitualmente às 12 semanas (19) e preenchem os critérios da *American Congress of Obstetrics* (8).

A ocorrência de sinais e sintomas da PE, antes das 20 semanas de gestação, é pouco comum e quando presentes são sugestivos de gravidez molar subjacente ou de síndrome antifosfolípido. No entanto, as manifestações da PE podem ter início precoce ou início tardio, podendo mesmo desenvolver-se durante o parto ou após o parto (28).

O grau de hipertensão materna, o grau de proteinúria e a presença/ausência de anormalidades laboratoriais na PE são altamente variáveis (ligeira a severa), assim como a idade gestacional de início (28).

Apesar da presença de edema não ser fundamental para fazer o diagnóstico, o aumento súbito de peso com edema dos pés, mãos e face é um sinal comum presente na PE. A

hipoalbuminemia é comum e pode contribuir para o edema, apesar de que a hipoalbuminemia isolada não é responsável por esta manifestação (18).

Também a hiperuricemia é comum na PE e o grau de elevação do ácido úrico foi correlacionado com a severidade da proteinúria, com as alterações patológicas renais, a morbidade materna e com a morte fetal. Habitualmente, o aumento dos níveis de ácido úrico precede o aparecimento da proteinúria e a queda na TFG. Várias evidências sugerem que a *clearance* renal diminuída é o principal mecanismo responsável (18), enquanto o sedimento urinário é tipicamente benigno (28).

A hipertensão é, geralmente, o achado clínico mais precoce encontrado na PE. Esta subida da pressão sanguínea deve ser documentada em 2 ocasiões diferentes, espaçadas temporalmente no mínimo 6 horas e no máximo 7 dias (28).

Uma pressão sanguínea sistólica superior a 160 mmHg, ou uma pressão sanguínea diastólica superior a 110 mmHg em duas ocasiões, com pelo menos 6 horas de intervalo, faz o diagnóstico diferencial de PE ligeira para severa (28).

A proteinúria na PE desenvolve-se de forma aguda (19) e habitualmente acompanha ou segue a hipertensão, embora raramente possa precedê-la (2,18).

Em mulheres com PE, a excreção urinária proteica pode variar entre 300mg e 10g por dia. Geralmente, a proteinúria desaparece 3-8 semanas após a gravidez, mas pode ocasionalmente persistir por meses (2,18). Os doentes com proteinúria persistente têm maior probabilidade de ter doença renal subjacente (33).

A PE é considerada severa se a proteinúria exceder os 5g/dia e tem sido demonstrado que um alto grau de proteinúria está associado com um início mais precoce da doença, parto precoce e maior número de problemas associados à prematuridade. Logo, o grau de proteinúria durante a PE é considerado um marcador da severidade da doença e da disfunção endotelial (33).

De facto, e por estes motivos, numa gravidez com proteinúria severa, a melhor opção clínica é provocar o parto (5).

A lesão renal severa na PE manifesta-se frequentemente pela oligúria (<500mL/24horas) (28). A causa subjacente à oligúria é considerada pré-renal na maioria dos casos, dada a diminuição do volume plasmático que ocorre na PE (2).

O diagnóstico da PE é maioritariamente baseado nas características clínicas acima descritas, observadas após as 20 semanas de gestação, numa mulher que era previamente normotensa (28). Contudo, apenas por critérios clínicos, o diagnóstico de PE pode ser erróneo em até 15% das nulíparas e possivelmente 50% das gestações múltiplas (23).

Em algumas situações pode-se ponderar a necessidade e a segurança da biópsia renal. A segurança da biópsia renal na gravidez é controversa. De acordo com alguns autores, em situações como falência renal súbita, sem uma causa definida, numa gestação com menos de 32 semanas ou síndrome nefrótica antes dos últimos dois meses de gravidez, a biópsia deve ser considerada (45).

Dada a significativa morbidade e necessidade de cuidados neonatais, a biópsia renal não deve ser realizada após a 28^a-30^a semana de gestação. Preferencialmente, a pressão arterial da grávida deve estar bem controlada e avaliações rigorosas maternas e fetais são necessárias após o procedimento (45).

Algumas complicações podem ocorrer, como por exemplo hematoma retroperitoneal ou perirenal e hematúria, mas estas não foram consideradas mais comuns em grávidas do que em não-grávidas (30).

6. Diagnóstico diferencial

A PE não deve ser confundida com o agravamento da doença renal durante a gravidez (habitualmente pela história), com a hipertensão gestacional e com a hipertensão pré-existente. O diagnóstico diferencial inclui também patologias como esteatose hepática aguda

da gravidez, síndrome hemolítico-urémico, exacerbação do LES, trombocitopenia gestacional e trombocitopenia autoimune (28).

Em mulheres com hipertensão subjacente, a PE geralmente é diagnosticada pela subida da tensão arterial prevalente e o desenvolvimento de proteinúria (8,28).

A doença renal é reconhecida como um factor de risco para a PE e para a hipertensão gestacional. No entanto, é difícil diagnosticar doença renal em mulheres que desenvolveram hipertensão e/ou proteinúria pela primeira vez durante a gravidez. A biópsia renal é uma grande ajuda nestas situações dado que fornece um diagnóstico histológico definitivo (46). Contudo, a biópsia renal na gravidez é um processo associado a elevada morbidade e deve ser considerado apenas se fornecer a oportunidade de fazer um diagnóstico que não seja PE severa, numa doente que se encontra distanciada do fim da gestação (45).

A PE, de início precoce, pode resultar ou estar associada com uma doença renal pré-existente não conhecida. Os doentes com PE de início precoce têm uma maior prevalência de doença renal não diagnosticada e um risco aumentado de subsequente desenvolvimento de hipertensão crónica. Assim, o aparecimento precoce da PE é um marcador de doença renal subjacente na maioria dos doentes afectados. A proteinúria é uma manifestação comum da PE e de doença renal primária. Contudo, o tempo de resolução da proteinúria, após o parto, pode fornecer indícios acerca da patogénese – proteinúria pós-parto prolongada após a PE pode ajudar a identificar doentes com doença renal subjacente (47).

Acerca das afirmações referidas anteriormente, um estudo publicado no ano 2000, mostrou que mulheres que tinham tido proteinúria gestacional ou PE antes das 30 semanas de gestação apresentavam uma maior probabilidade de ter doença renal subjacente (46).

Os níveis de creatinina também devem ser alvo da atenção do clínico. Isto porque, valores de creatinina aceitáveis para mulheres não-grávidas podem, por outro lado, ser indício de doença renal subjacente em mulheres grávidas (6).

Estes factos enfatizam a importância de investigar causas alternativas de doença renal em doentes com PE e/ou proteinúria pós-parto prolongada.

7. Tratamento e prevenção

Tendo em conta as graves implicações renais da PE, o acompanhamento adequado destes doentes exige extrema vigilância, incluindo monitorização da entrada e saída de fluidos, níveis séricos de electrólitos e sinais vitais como a saturação de oxigénio (2).

Ainda não foi encontrado nenhum tratamento efectivo e eficaz para a PE, até porque, é uma doença resolúvel pelo parto. A intervenção farmacológica com o objectivo de restaurar o equilíbrio sFlt-1/PlGF/VEGF pode prevenir ou modificar o desenrolar da PE (18).

Uma investigação realizada em 2006 estudou se a L-arginina, o precursor do óxido nítrico, apresentava benefício sobre a pressão sanguínea e a recuperação da lesão glomerular na PE. Contudo, este estudo demonstrou que a pressão sanguínea e a função renal melhoravam marcadamente pelo 10º dia pós-parto, sem que a administração de L-arginina contribuísse para esta recuperação (48).

A medição de factores angiogénicos (VEGF, sFlt-1, PlGF, sEng) no sangue e na urina é a tentativa mais promissora para o diagnóstico precoce da PE. Contudo, estes testes estão sob investigação e ainda não estão disponíveis para utilização clínica (28).

Estratégias efectivas na prevenção da PE surgirão quando os mecanismos patofisiológicos subjacentes envolvidos na PE forem completamente compreendidos (36).

8. Prognóstico e possíveis complicações associadas

Na PE, apesar das profundas alterações na morfologia glomerular, a recuperação clínica é habitualmente rápida após o parto.

Foi relatado que a lesão patológica glomerular melhora dias após o parto. Apesar da recuperação completa necessitar ocasionalmente de 6 meses, a maioria dos casos mostra resolução completa da patologia renal em 3 meses. No que respeita a TFG e a proteinúria, a

normalização é observada em alguns meses, excepto em mulheres com hipertensão pós-parto persistente (32).

O maior risco clínico da PE é a progressão para eclampsia – surgimento de convulsões, que não possam ser atribuídas a qualquer outra causa (8,28,29). Contudo, a PE pode também conduzir a falha multiorgânica com consequências catastróficas (8).

A PE severa pode desencadear a síndrome HELLP, que consiste na coexistência de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas (43). Esta síndrome desenvolve-se em cerca de 10-20% das mulheres com PE severa (18).

A insuficiência renal aguda associada à PE pode acontecer no caso da PE severa (5 a 10% dos casos) e trata-se sempre de uma circunstância grave, agravando o prognóstico materno (mortalidade 10%). O aspecto histológico corresponde a uma necrose tubular aguda associada a lesões de endoteliose glomerular. Esta insuficiência renal aguda complica-se frequentemente com edema pulmonar. Passado o estado agudo, a recuperação da função renal é habitualmente total (21).

Um estudo realizado em 1990, mostrou que a orientação adequada da insuficiência renal aguda em doentes com PE/eclampsia não conduz a lesão funcional residual (2).

Evidências convincentes sugerem que a PE predispõe as mulheres a doença cardiovascular tardia - ex. EAM, tromboembolismo venoso e doença cardíaca isquémica (28,29,43,49). Existe, com efeito, uma relação significativa entre a severidade da PE e o risco subsequente de doença cardiovascular (43). A esperança média de vida é reduzida 3 a 9 anos, com excesso de mortalidade, essencialmente como consequência da doença cardiovascular (49).

Existe também um risco aumentado para o desenvolvimento de hipertensão crónica. Assim, estas mulheres beneficiam com a vigilância dos seus valores de pressão arterial (2,49).

As implicações renais, a longo prazo, da PE têm sido foco em vários estudos. Num estudo recente, foi verificado que a PE está mais associada com lesão renal durante a gravidez e/ou pouco tempo depois da gravidez do que com lesão renal tardia, afirmando que a história de PE prévia não é um indicador importante para a progressão para doença renal terminal em mulheres com doença renal diagnosticada por biópsia renal (50). Contudo, em 2008, um estudo investigou a associação entre a PE e o desenvolvimento de hipertensão e doença renal mais tarde na vida. Os autores deste estudo concluíram que a doença renal crónica em mulheres pós-menopausadas está intimamente relacionada com uma história passada de PE (51). Também outros artigos publicados em 2009 afirmam que a doença renal tardia é mais prevalente em mulheres com passado de PE (34,49).

Mulheres que tiveram PE têm risco aumentado de microalbuminúria e proteinúria (43). Contudo, um estudo efectuado em 2006 demonstrou que a função vascular de mulheres que tinham apresentado PE há 5-6 anos, cursando com proteinúria substancial, é similar à de mulheres que tinham tido um baixo grau de proteinúria, ou seja, não houve diferenças significativas na capacidade vasodilatadora entre os grupos com proteinúria ligeira e grave. O endotélio parece recuperar igualmente depois da doença proteinúrica ligeira ou severa. Assim sendo, o grau de proteinúria, na PE, não parece ser um indicador da capacidade vasodilatadora ou da função renal 5-6 anos após a gravidez pré-ecláptica. Contudo, microalbuminúria com função renal normal tem sido encontrada em mulheres vários anos após a gravidez com PE, sugerindo lesão endotelial persistente. Estudos recentes que mostram dilatação vascular comprometida em mulheres vários anos após gravidez pré-ecláptica apoiam esta hipótese (33). Entender a magnitude do risco de desenvolver microalbuminúria após a PE é importante, dado o facto de a microalbuminúria ser considerada um factor de risco *major* para doença cardiovascular. Para além disto, a microalbuminúria pode ser indicadora de falência renal em mulheres com história passada de PE, assim como o é na população diabética (43).

Relativamente às complicações para o feto, a hipoperfusão placentar crónica pode conduzir a restrição do crescimento fetal e oligoâmnios. A restrição do crescimento fetal faz o diagnóstico de PE ligeira para severa (28).

Conclusão

O rim é o principal órgão responsável pela regulação do meio interno, particularmente pelo balanço de sódio.

No curso de uma gravidez normal, ocorre um grande número de adaptações fisiológicas renais. Estas adaptações englobam variadas modificações anatómicas e hemodinâmicas, de entre as quais se destacam um aumento do tamanho do rim, sem alterações histológicas, nem alterações do número de nefrônios e um aumento da TFG e do FPR. Estas alterações são entendidas no contexto de uma variedade de complexos mecanismos, que têm por base a acção de hormonas como a progesterona e a relaxina.

Em consequência destas alterações, a intervenção renal na homeostasia vai-se encontrar modificada. Verifica-se uma hipouricémia, um aumento da excreção renal proteica, uma hiponatremia, uma alcalose respiratória ligeira, um aumento da excreção renal de glicose, uma hipocalcémia moderada e uma hipercalcúria, que condicionam um completo reajustamento dos valores analíticos normais na ausência de gravidez.

No que respeita a tradução clínica destas adaptações do rim na gestação, pode ocorrer aumento da frequência urinária, nictúria, disúria, urgência e incontinência de stress.

A ausência súbita ou progressiva destas adaptações está presente no processo fisiopatológico observado na PE. Daí salienta-se a importante interligação entre os mecanismos fisiológicos da gestação e a fisiopatologia da PE, maior causa de morbidade e mortalidade materna e fetal. Quando comparados estes mecanismos, verificamos que, na PE, a vasodilatação fisiológica da gravidez está substituída por uma ampla vasoconstrição, devida a uma disfunção endotelial generalizada. No que respeita a afecção renal, a lesão renal glomerular (endoteliose glomerular) é a mais descrita neste processo, sendo que podem também ocorrer modificações hemodinâmicas (diminuição do FPR e da TFG e proteinúria).

O conhecimento aprofundado dos mecanismos de adaptação fisiológica e possíveis alterações patológicas do rim na gestação são de extrema relevância para uma maior eficácia de atitudes preventivas e de diagnóstico precoce ou terapêuticas e para uma diminuição dos riscos e custos de procedimentos desnecessários. Neste seguimento, a medição de factores angiogénicos no sangue e na urina é a tentativa mais promissora no diagnóstico precoce da PE.

Sendo a PE, uma doença resolúvel pelo parto, o interesse no diagnóstico precoce assenta principalmente na prevenção de complicações maternas, tais como eclampsia, síndrome HELLP e insuficiência renal aguda e complicações fetais, como por exemplo restrição do crescimento fetal e oligoâmnios.

Bibliografia

1. Jeyabalan A, Lain KY (2007 Feb) Anatomic and functional changes of the upper urinary tract during pregnancy. *Urol Clin North Am.*34(1):1-6.
2. Mirza FG, Cleary KL (2009 Jun) Preeclampsia and the kidney. *Semin Perinatol.*33(3):173-8.
3. Nelson DB (2003 Feb) Minimal change glomerulopathy in pregnancy. *Nephrol Nurs J.*30(1):45-50, 55-6, 122.
4. Thadhani R, Maynard S (2010 May) Renal and urinary tract physiology in normal pregnancy. *UpToDate.*
5. Lindheimer MD, Kanter D (2010 Feb) Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol.*115(2 Pt 1):365-75.
6. Sanders CL, Lucas MJ (2001 Sep) Renal disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.*28(3):593-600.
7. Nyholm JL et al (2008 Mar) Maternal hydration status affects renal pelvic-calyceal diameter in pregnancy. *Am J Perinatol.*25(3):157-9.
8. Lafayette R (2005 Mar) The kidney in preeclampsia. *Kidney Int.*67(3):1194-203.
9. Smith MC et al (2006 Jul) Relaxin has a role in establishing a renal response in pregnancy. *Fertil Steril.*86(1):253-5.
10. Jeyabalan A, Conrad KP (2007 Jan 1) Renal function during normal pregnancy and preeclampsia. *Front Biosci.*12:2425-37.
11. Davison JM (2001 Apr) Renal disorders in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.*184(6):1093-6.
12. Conrad KP et al (2005 Jan-Apr) Mechanisms of renal vasodilatation and hyperfiltration during pregnancy: current perspectives and potential implications for preeclampsia. *Endothelium.*12(1-2):57-62.

13. Magness RR et al (1998 Sep) Systemic and uterine blood flow distribution during prolonged infusion of 17betaestradiol. *Am J Physiol.*275(3 Pt 2):H731-43.
14. McGuane JT et al (2009 Apr) Role of relaxin in maternal systemic and renal vascular adaptations during gestation. *Ann N Y Acad Sci.*1160:304-12.
15. Collino F et al (2008 May) Preeclamptic sera induce nephrin shedding from podocytes through endothelin-1 release by endothelial glomerular cells. *Am J Physiol Renal Physiol.*294(5):F1185-94.
16. Novak J et al (2001 Jun) Relaxin is essential for renal vasodilatation during pregnancy in conscious rats. *J Clin Invest.*107(11):1469-75.
17. Jeyabalan A et al (2003 Dec 12) Essential role for vascular gelatinase activity in relaxin-induced renal vasodilatations, hyperfiltration, and reduced myogenic reactivity of small arteries. *Circ Res.*93(12):1249-57.
18. Karumanchi SA et al (2005 Jun) Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int.*67(6):2101-13.
19. Garovic VD et al (2007 Apr) Urinary podocyte excretion as a marker of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.*196(4):320.e1-7.
20. Holt JL et al (2007 Oct) Measuring protein excretion in pregnancy. *Nephrology (Carlton).*12(5):425-30.
21. Moulin B et al (2010 Apr) Kidney and preeclampsia. *Ann Fr Anesth Reanim.*29(4):e83-90.
22. Nel JT et al (2001) A perspective clinical and urodynamic study of bladder function during and after pregnancy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.*12(1):21-6.
23. Karumanchi SA, Lindheimer MD (2007 Apr) Preeclampsia and the kidney: footprints in the urine. *Am J Obstet Gynecol.*196(4):287-8.

24. Wijma J et al (2003) Anatomical and functional changes in the lower urinary tract following spontaneous vaginal delivery. *BJOG*.110:658.
25. Aita K et al (2009) Acute and transient podocyte loss and proteinuria in preeclampsia. *Nephron Clin Pract*.112(2):c65-70.
26. Maynard SE et al (2009 Mar) Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*.111(5):649-58.
27. Moran P et al (2003 Mar) Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. *J Am Soc Nephrol*.14(3):648-52.
28. August P, Sibai B (2010 May) Clinical features, diagnosis, and long-term prognosis of preeclampsia.
29. Stillman IE, Karumanchi SA (2007 Aug) The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*.18(8):2281-4.
30. Stevens H et al (2003 Sep) Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and preeclampsia. *BJOG*.110(9):831-6.
31. Hauser PV et al (2009 Jan) Nephrin and endothelial injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*.18(1):3-8.
32. Hladunewich MA et al (2008 Mar) Course of preeclamptic glomerular injury after delivery. *Am J Physiol Renal Physiol*.294(3):F614-20.
33. Lampinen KH et al (2006 Nov) Renal and vascular function in women with previous preeclampsia: a comparison of low-and high-degree proteinuria. *Kidney Int*.70(10):1818-22.
34. Liu X et al (2009) Contributions of blood pressure to proteinuria and renal function in the puerperium. *Blood Press*.18(6):362-6.

35. Moran P et al (2004 Nov) The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol.*24(6):588-95.
36. Alexander BT et al (2001 Dec) Preeclampsia: linking placental ischemia with cardiovascular-renal dysfunction. *News Physiol Sci.*16:282-6.
37. Henao DE et al (2007 May) A novel renal perspective of preeclampsia: a look from the podocyte. *Nephrol Dial Transplant.*22(5):1477-90.
38. Lindheimer MD, Mahowald MB (2004 Feb) Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG.*111(2):193.
39. Poli de Figueiredo CE et al (2004 Feb) Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG.*111(2):192-3.
40. Garovic VD et al (2007 Apr) Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia. *Nephrol Dial Transplant.*22(4):1136-43.
41. Tang Z et al (2005 Nov-Dec) Significance of vascular endothelial growth factor expression in renal tissue of patients with preeclamptic nephropathy. *Am J Nephrol.*25(6):579-85.
42. Venkatesha S et al (2006 Jun) Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.*12(6):642-9.
43. McDonald SD et al (2010 Jun) Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.*55(6):1026-39.
44. Lowe DT (2000 Aug) Nitric oxide dysfunction in the pathophysiology of preeclampsia. *Nitric Oxide.*4(4):441-58.
45. Kuller JA et al (2001 May) Renal biopsy and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.*184(6):1093-6.

46. Murakami S et al (2000 Dec) Renal disease in women with severe preeclampsia or gestational proteinuria. *Obstet Gynecol.*96(6):945-9.
47. Durham JH et al (2004 Jan) Prolonged postpartum proteinuria after early preeclampsia. *Am J Kidney Dis.*43(1):186-91.
48. Hladunewich MA et al (2006 Apr) Effect of L-arginine therapy on the glomerular injury of preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.*107(4):886-95.
49. Spaan JJ et al (2009 Apr) Remote hemodynamics and renal function in formerly preeclamptic women. *Obstet Gynecol.*113(4):853-9.
50. Vikse BE et al (2010 Oct) Previous preeclampsia and risk for progression of biopsy-verified kidney disease to end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.*25(10):3289-96.
51. Suzuki H et al (2008 Apr) Short-and long-term prognosis of blood pressure and kidney disease in women with a past history of preeclampsia. *Clin Exp Nephrol.*12(2):102-9.