

Ivania Guillermina Rodríguez Altamirano

Uso da cistatina C e de enzimas urinárias para avaliação renal de gestante hipertensa com e sem pré-eclâmpsia e submetida à anestesia subaracnoidea para cesárea

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Profa Titular Yara Marcondes Machado Castiglia

Botucatu

2014

Agradeço a Deus **por** **ter** **me** dado saúde **e** força **para** superar **as** dificuldades.

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus queridos filhos José Augusto, Luis Fernando e Manuel Alejandro, que suportaram minha ausência em uma fase em que a mãe é tão importante.

Ao meu marido e aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

Sem vocês, nenhuma conquista valeria a pena!

Agradecimento Especial

Agradeço a minha orientadora,

Profa. Titular Yara Marcondes Machado Castiglia,

a qual aprendi a admirar e respeitar, pela paciência que teve nos momentos mais difíceis, pelo incentivo, por acreditar em minha capacidade e, fundamentalmente, por todo o seu empenho em me manter e conduzir firmemente no objetivo a alcançar.

Agradecimentos

Agradeço

À UNESP, especialmente ao Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, ao seu corpo docente, à sua direção e administração, por ser uma peça importante na construção de cada degrau rumo aos meus sonhos.

Às funcionárias da Terapia Antálgica e Cuidados Paliativos do Departamento de Anestesiologia, pelo auxílio na coleta de dados para esta pesquisa.

Aos Residentes do Departamento de Anestesiologia, pelo auxílio na realização desta pesquisa.

Aos colegas Anaisa Caparroz Duarte e Gustavo Pompeu Moreira, pelo inestimável auxílio na realização desta pesquisa.

Ao PAEDEX-AUIP, pela concessão da bolsa que me permitiu realizar estudos de doutorado.

À UNAN-León, pelo apoio e incentivo para meu aperfeiçoamento acadêmico.

Aos amigos, companheiros de trabalhos e irmãos na amizade, que fizeram parte da minha formação e que vão continuar presentes em minha vida, com certeza.

A todas as pacientes que aceitaram participar deste estudo em um momento tão íntimo, como é o parto; vocês tornaram possível esta pesquisa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP - pelo auxílio à pesquisa concedido: Processo FAPESP - 2010/06986-7.

A satisfação reside no esforço, não no resultado obtido.
O esforço total  a plena vit3ria.

Mahatma Gandhi

Lista de Figuras

Figura 1	Média e desvio padrão dos valores de idade (anos) e índice de massa corpórea (IMC) (kg/m^2) segundo grupos.....	23
Figura 2	Distribuição da frequência das pacientes segundo etnia (branca e parda) dentro dos grupos.....	24
Figura 3	Média e desvio padrão dos valores de creatinina sérica (mg/dL) segundo momentos e grupos.....	25
Figura 4	Média e desvio padrão dos valores de cistatina C sérica (mg/L) segundo momentos e grupos.....	26
Figura 5	Média e desvio padrão dos valores de creatinina urinária (UCr) (g/L) segundo momentos e grupos.....	27
Figura 6	Média e desvio padrão dos valores de albumina urinária (UAlb) (mg/L) segundo momentos e grupos.....	28
Figura 7	Representação gráfica (tipo <i>boxplot</i>) da relação entre albumina urinária (UAlb) (mg/L) e creatinina urinária (UCr) (g/L) (UAlb/UCr em mg/g) segundo momentos e grupos.....	29
Figura 8	Média e desvio padrão dos valores do ritmo de filtração glomerular (RFG) pela fórmula de Larsson ($\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) segundo momentos e grupos.....	30
Figura 9	Média e desvio padrão dos valores de ritmo de filtração glomerular (RFG) pela fórmula CKD-EPI (<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>) ($\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) segundo momentos e grupos.....	31
Figura 10	Média e desvio padrão dos valores de NGAL (<i>Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin</i>) (ng/mL) segundo momentos e grupos.....	32
Figura 11	Representação gráfica (tipo <i>boxplot</i>) da relação entre fosfatase alcalina (U/L) e creatinina urinária (g/L) (FA/UCr em U/g) segundo momentos e grupos.....	33
Figura 12	Representação gráfica (tipo <i>boxplot</i>) da relação entre γ -glutamilttransferase (U/L) e creatinina urinária (g/L) ($\gamma\text{GT}/\text{UCr}$ em U/g) segundo momentos e grupos.....	34
Figura 13	Representação gráfica (tipo <i>boxplot</i>) da relação entre o produto fosfatase alcalina (FA) (U/L) x γ -glutamilttransferase (γGT) (U/L) e a creatinina urinária (UCr) (g/L) (FA x $\gamma\text{GT}/\text{UCr}$) (U^2/g x L) segundo momentos e grupos.....	35

Lista de Tabelas

Tabela 1	Média e desvio padrão referentes à idade (anos) e ao índice de massa corpórea (IMC) ((kg/m ²) segundo grupos.....	23
Tabela 2	Distribuição de frequências (em número e porcentagem) das parturientes segundo grupos e etnia.....	24
Tabela 3	Média e desvio padrão referentes à creatinina sérica (mg/dL) segundo momentos e grupos.....	25
Tabela 4	Média e desvio padrão referentes à cistatina C sérica (mg/L) segundo momentos e grupos.....	26
Tabela 5	Média e desvio padrão referentes à creatinina urinária (g/L) segundo momentos e grupos.....	27
Tabela 6	Média e desvio padrão referentes à albumina urinária (mg/L) segundo momentos e grupos.....	28
Tabela 7	Mediana, 1 ^o e 3 ^o quartis, entre colchetes, referentes à relação entre albumina urinária (mg/L) e creatinina urinária (g/L) (UAlb/UCr em mg/g) segundo momentos e grupos.....	29
Tabela 8	Média e desvio padrão referentes ao ritmo de filtração glomerular pela fórmula de Larsson (mL/min/1,73 m ²) segundo momentos e grupos.....	30
Tabela 9	Média e desvio padrão referentes ao ritmo de filtração glomerular pela fórmula da CKD-EPI (<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>) (mL/min/1,73m ²) segundo momentos e grupos.....	31
Tabela 10	Média e desvio padrão referentes ao NGAL (<i>Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin</i>) (ng/mL) segundo momentos e grupos.....	32
Tabela 11	Mediana, 1 ^o e 3 ^o quartis, entre colchetes, referentes à relação entre fosfatase alcalina (U/L) e creatinina urinária (g/L) (FA/UCr em U/g) segundo momentos e grupos.....	33
Tabela 12	Mediana, 1 ^o e 3 ^o quartis, entre colchetes, referentes à relação entre γ -glutamilttransferase (U/L) e creatinina urinária (g/L) (γ GT/UCr em U/g) segundo momentos e grupos.....	34
Tabela 13	. Mediana, 1 ^o e 3 ^o quartis, entre colchetes, referentes à relação entre o produto da fosfatase alcalina (U/L) x γ -glutamilttransferase (U/L) e a creatinina urinária (g/L) (FA x γ GT/UCr) (em U ² /g x L) segundo momentos e grupos.....	35

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVO.....	17
3 CASUÍSTICA E MÉTODO.....	18
4 RESULTADOS.....	22
4.1 Idade e índice de massa corpórea.....	23
4.2 Etnia.....	24
4.3 Creatinina sérica.....	25
4.4 Cistatina C sérica.....	26
4.5 Creatinina urinária.....	27
4.6 Albumina urinária.....	28
4.7 Relação albumina urinária/creatinina urinária.....	29
4.8 Ritmo de filtração glomerular pela fórmula Larsson.....	30
4.9 Ritmo de filtração glomerular pela fórmula CKD-EPI.....	31
4.10 NGAL.....	32
4.11 Relação fosfatase alcalina/creatinina urinária.....	33
4.12 Relação γ -glutamilttransferase/creatinina urinária.....	34
4.13 Produto da fosfatase alcalina x glutamilttransferase/creatinina urinária.....	35
5 DISCUSSÃO.....	36
6 CONCLUSÃO.....	53
7 REFERÊNCIAS.....	54

Rodríguez-Altamirano IG. Uso da cistatina C e de enzimas urinárias para avaliação renal de gestante hipertensa com e sem pré-eclâmpsia e submetida à anestesia subaracnoidea para cesárea. Botucatu. 62p. Tese (Doutorado em Anestesiologia), Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP.

RESUMO

Contexto: A pré-eclâmpsia é uma doença multissistêmica que afeta, entre outros órgãos, placenta e rim.

Objetivo: Utilizando vários biomarcadores, avaliar a função renal e a integridade tubular após cesariana em gestantes pré-eclâmpticas leves submetidas à anestesia subaracnoidea.

Métodos: Este estudo coorte prospectivo analisou a função renal e a integridade tubular de 72 gestantes com hipertensão gestacional ou crônica, com e sem pré-eclâmpsia leve, após cesariana sob anestesia subaracnoidea, tendo como marcadores do ritmo de filtração glomerular (RFG) a cistatina C e a creatinina plasmáticas, e da integridade tubular a fosfatase alcalina (FA), γ -glutamilttransferase (γ -GT) e lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL) urinárias, antes da cesariana (T1) e 48h após (T2), distribuídas nos grupos: pré-eclâmpsia leve (P), n= 27; hipertensão arterial crônica e pré-eclâmpsia leve sobreposta (PH), n=16; hipertensão arterial (H, grupo controle), n=29.

Resultados: O RFG pela cistatina C aumentou entre T1 e T2 de todos os grupos. O RFG pela creatinina diminuiu significativamente em todos os grupos. Os valores de NGAL aumentaram de T1 para T2 em todos os grupos, e os das enzimas FA e γ -GT diminuíram significativamente em T2 dos grupos P e H.

Conclusões: Para o período pós-operatório de cesariana de gestante com pré-eclâmpsia leve, a cistatina C e o NGAL não se mostraram biomarcadores livres de viés para o estudo da função renal. O RFG medido pela creatinina mostrou leve diminuição, compatível com o estresse do período perioperatório. Houve diminuição das enzimas da borda em escova nas gestantes hipertensas e naquelas com pré-eclâmpsia.

Palavras-chave: pré-eclâmpsia; hipertensão; raquianestesia; testes de função renal; biomarcadores farmacológicos

Rodríguez-Altamirano IG. Use of cystatin C and urinary enzymes for evaluation of renal hypertensive pregnant patient with and without preeclampsia and underwent subarachnoid anesthesia for cesarean section. Botucatu 2014. 62p. Thesis (PhD degree in Anesthesiology), Botucatu Medical School, UNESP.

ABSTRACT

Background: Preeclampsia is a multisystemic disease that affects, among other organs, placenta and kidney.

Objective: Using multiple biomarkers, assess renal function and tubular integrity after cesarean section in mild preeclamptic patients undergoing subarachnoid anesthesia.

Methods: This prospective cohort study examined renal function and tubular integrity of 72 pregnant patients with gestational or chronic hypertension, with and without mild preeclampsia, after cesarean section under subarachnoid anesthesia, having as markers of glomerular filtration rate (GFR) cystatin C and creatinine plasmatic, and of tubular integrity, alkaline phosphatase (AP), γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT) and neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) urinary, before cesarean section (T1) and 48 h after (T2), distributed among groups: mild preeclampsia (P, case group), n = 27; chronic hypertension and mild preeclampsia superimposed (PH, case group), n = 16; hypertension (H, control group), n = 29.

Results: The GFR by cystatin C increased between T1 and T2 for all groups while the GFR by creatinine was significantly decreased in all groups. The values of NGAL increased from T1 to T2 in all groups, and the FA and γ -GT enzymes decreased significantly in T2 of the groups P and H.

Conclusions: For the postoperative period of cesarean section of pregnant patients with mild preeclampsia, cystatin C and NGAL were biomarkers not free of bias for the study of renal function. The GFR measured by creatinine showed a slight decrease, consistent with the stress of the perioperative period. There was a reduction of brush border enzymes in hypertensive pregnant patients and in those with pre-eclampsia.

Key words: preclampsia; hypertension; spinal anesthesia; kidney function tests; biological markers.

1 INTRODUÇÃO

Doenças hipertensivas associadas à gestação afetam de 6 a 17% das gestações e estão entre as principais causas de mortalidade materna (Sibai, 2003). Segundo o Ministério da Saúde, a hipertensão materna continua sendo a primeira causa de morte materna no país, sendo responsável por 33,3% das mortes. No contexto dos distúrbios hipertensivos, é fundamental diferenciar a hipertensão que antecede a gravidez daquela que é induzida pela própria. A hipertensão crônica ocorre antes da 20^a semana de gestação ou persiste por mais de 12 semanas após o parto. Já a hipertensão induzida pela gravidez, ou hipertensão gestacional, manifesta-se após a 20^a semana e perdura até, no máximo, 12 semanas após o parto. Ambas as classificações podem estar associadas ou não à pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (Gestante, 2001).

A pré-eclâmpsia, entre as formas de hipertensão citadas, merece maior destaque devido a sua gravidade e evolução para formas ainda mais graves como eclâmpsia e Síndrome HELLP (*Hemolytic anemia, ELevated liver enzymes, Low Platelet count*). A pré-eclâmpsia é uma doença multissistêmica que complica 3 a 8% de todas as gestações (Polsoni et al., 2013) e que acomete placenta, fígado, rins e sistema nervoso central. Tem como etiologia a implantação anormal da placenta no útero devido à ausência da segunda onda de invasão trofoblástica por volta da 18^a à 20^a semana de gestação, com transformação incompleta das arteríolas espiraladas. A consequência é a redução da perfusão placentária, com dano ao endotélio vascular. Esta alteração ocorre devido à liberação de citocinas inflamatórias e mediadores citotóxicos, resultando em consumo plaquetário e ativação de fatores de coagulação. O endotélio lesado leva à maior síntese de tromboxane (TXA₂), substância vasoconstritora e pró-coagulante, aumentando a reatividade vascular e favorecendo a deposição de fibrina no leito vascular, promovendo eventos de coagulação intravascular disseminada (ACOG, 2002).

Clinicamente, a pré-eclâmpsia manifesta-se pela tríade clássica de hipertensão, proteinúria e edema. A hipertensão é definida como pressão arterial maior ou igual a 140 x 90 mmHg, com a paciente em repouso e com duas medidas espaçadas por, pelo menos, quatro horas. A proteinúria é definida como concentração de proteína na urina maior que 300 mg/24 horas ou mais que duas cruces (2+) de proteína no sedimento

urinário, após a 20^a semana de gestação em mulher previamente sem proteinúria. O edema, por ser achado comum na gestação, é o indicador menos confiável de pré-eclâmpsia e sua ausência não descarta esta condição. Outras alterações encontradas são redução do volume intravascular, hemoconcentração e diminuição do ritmo de filtração glomerular (RFG) (ACOG, 2002). Somando-se a isto, a insuficiência placentária faz parte da fisiopatologia da doença hipertensiva, levando ao estresse oxidativo e consequente passagem para a circulação materna de substâncias indesejáveis para a homeostase do binômio mãe-feto (Harsem et al., 2006; Franceschini et al., 2008).

A pré-eclâmpsia é caracterizada como grave em caso de pressão arterial igual a ou maior que 160 x 110 mmHg, proteinúria maior que 5 g/24 horas, creatinina sérica maior que 1,2 mg/mL, oligúria (menos que 500mL em 24 horas), edema pulmonar, hemólise microangiopática, trombocitopenia, disfunção hepatocelular, restrição de crescimento intrauterino, oligodrâmnio e eclâmpsia (ACOG, 2002).

Ainda, segundo August, 2013, para os obstetras, pré-eclâmpsia é uma síndrome placentária que se torna clinicamente aparente na gestação tardia (mas podendo ser no período pré-termo), apresentando-se como hipertensão e proteinúria maternas e, em alguns casos, como disfunção hepática e do sistema nervoso central, síndrome que, se não resolvida em tempo, pode levar a morbidade e mortalidade materna e fetal. Dessa maneira, a única resolução satisfatória é a saída do feto, após o que muitas manifestações, se não todas elas, desaparecerão. O nefrologista, que muitas vezes é consultado apenas quando as pacientes desenvolvem manifestações mais sérias, como agravamento da hipertensão, lesão renal aguda (LRA), características microangiopáticas, tem perspectiva diferente. Ele vê uma mulher com hipertensão e doença renal proteinúrica e graus variáveis de redução no RFG. Descobertas interessantes com relação à patogenia dessa síndrome reconciliou esses dois pontos de vista. Entretanto, segundo a autora, muito ainda permanece desconhecido.

Assim, na pré-eclâmpsia, a função renal pode estar comprometida devido à endoteliose glomerular, definida por edema e vacuolização de células endoteliais no glomérulo renal, com obliterações das fendas endoteliais, reduzindo a área do espaço capilar. Nesta condição, a avaliação de marcadores do RFG determinará a intensidade da lesão renal (Strevens et al., 2003). Segundo Polley, 2003, a maioria das mulheres com pré-eclâmpsia tem decréscimo do fluxo sanguíneo renal e do RFG, de grau leve a moderado, com elevações correspondentes da concentração sérica de creatinina.

A cistatina C é um marcador endógeno da função renal devido a sua produção estável, proveniente de todas as células nucleadas. Ao cair na circulação, é totalmente filtrada e eliminada pelo rim. A grande vantagem da cistatina C é que sua concentração na corrente circulatória é independente do sexo, idade, altura, além de prescindir do volume urinário para avaliar o RFG (Dharnidharka et al., 2002; Laterza et al., 2002; Filler et al., 2005). Há estudo mostrando que a cistatina C plasmática correlaciona-se ($r=0,99$) ao $^{51}\text{Cr-EDTA}$ na avaliação do RFG e é sensível a variações agudas do mesmo (Laterza et al., 2002). Contudo, mais recentemente, pesquisas mostram que há relação entre cistatina C sérica e gênero ou idade (Groesbeck et al., 2008; Marwyne et al., 2011).

Embora haja na literatura estudos que verificaram que a dosagem sérica da cistatina C avalia melhor a função renal de gestantes com e sem pré-eclâmpsia quando comparada com a da creatinina sérica (Tenstad et al., 1996; Cataldi et al., 1999; Strevens et al., 2001; ACOG, 2002; Grubb, 2002), esta opinião não é unânime (Strevens et al., 2002; Moodley et al., 2004; Akbari et al., 2005).

O tecido renal é fonte de enzimas urinárias excretadas e a avaliação das concentrações urinárias destas é conhecida por ser método sensível não-invasivo para medir a integridade das células tubulares. Estas enzimas renais estão localizadas em sítios específicos do rim, sendo que a γ -glutamyltransferase (γ -GT) é encontrada principalmente nos túbulos proximais e alça de Henle, enquanto que a fosfatase alcalina (FA) é encontrada nas células epiteliais do túbulo proximal (Westhuyzen et al., 2003).

Outra substância usada para avaliar dano renal é a *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL), proteína da superfamília das lipocalinas, cujo aumento da dosagem urinária está associado ao dano renal com a possibilidade de reconhecimento deste em menor tempo do que utilizando as dosagens de creatinina sérica. Inicialmente, esta proteína foi encontrada em neutrófilos ativadas, porém, em seguida, observou-se que muitos outros tipos celulares, incluindo células do túbulo renal, podem produzir NGAL em resposta a várias agressões. O aumento da produção e liberação de NGAL pelas células tubulares após estímulos nocivos variados pode ser para autodefesa, uma vez que há ativação de vias específicas dependentes do ferro, as quais também representam o mecanismo pelo qual o NGAL promove o crescimento e a diferenciação renais. O NGAL comparou-se à cistatina C sérica quanto à especificidade

e sensibilidade como marcador de lesão renal, quando ambos foram avaliados após o mesmo período de tempo (Bolignano et al., 2008).

Período particularmente de muito estresse para essas gestantes com pré-eclâmpsia é o momento do parto, quando grandes modificações hemodinâmicas podem acontecer nas gestantes com indicação de cesárea. Para a realização desta cirurgia é muito utilizado o bloqueio do neuroeixo, principalmente a anestesia subaracnoidea, caso não haja contraindicações. A profilaxia da hipotensão arterial consequente ao bloqueio é feita com hidratação, antes e durante o bloqueio, manobras de deslocamento uterino de sobre a veia cava após o bloqueio e administração de vasoconstritor, sendo a efedrina bastante empregada (Yang et al., 1996; Morris et al., 2012). Em pré-eclâmpsia grave, por exemplo, é controverso o emprego de técnica de bloqueio do neuroeixo (Santos & Birnbach, 2003, 2005), mas pode ser que tão importante quanto a escolha da técnica seria a boa monitorização hemodinâmica (Dyer et al., 2008). Tradicionalmente, o bloqueio do neuroeixo mais utilizado tem sido o peridural, porque com o subaracnoideo a instalação do bloqueio simpático é mais rápida, o que pode provocar hipotensão importante. Um estudo retrospectivo, porém, não encontrou diferença na ocorrência de hipotensão entre anestesia peridural e subaracnoidea (Hood & Curry, 1999). Nas pacientes gestantes e hipertensas, o quadro de hipertensão arterial é acompanhado de vasoconstrição e redução do volume extracelular. A pré-eclâmpsia, por sua vez, acompanha-se de retenção exagerada de sódio e água, porém pode ocorrer hipovolemia por causa da saída de fluidos e proteínas para o compartimento extravascular, tendo sido demonstrada relação inversa entre volume intravascular e gravidade da hipertensão (Birnbach et al., 2000).

Existe uma resposta ao estresse que ocorre com esse cenário descrito e que são alterações metabólicas e hormonais. A finalidade do organismo com tal resposta seria a manutenção do padrão hemodinâmico para oferta adequada de oxigênio aos tecidos, e o aproveitamento de combustíveis do próprio organismo lesado, uma vez que no período seguinte à lesão haverá necessidade de mais oxigênio e mais combustível para o metabolismo intracelular (Desborough, 2000).

O efeito da resposta endócrina à cirurgia é, assim, aumento da secreção de hormônios catabólicos. Esta resposta é ativada por impulsos neuronais aferentes provenientes do local da lesão. Haverá provisão de substratos provenientes do catabolismo de carboidrato, gordura e proteína. Em termos de evolução de espécies, é

provável que a resposta ao estresse tenha se desenvolvido para garantir a um animal, que tivesse sofrido uma determinada agressão ao seu organismo, sobrevivida por meio de suas próprias fontes, até que suas lesões tivessem cicatrizado. Utilizando seus próprios estoques de combustível orgânico e retendo sal e água, o animal teria chance de sobreviver sem alimento até a sua cura completa. Na prática anestésico-cirúrgica atual, questiona-se se é necessária esta resposta ao estresse (Desborough, 2000). A anestesia subaracnoidea tem papel importante na diminuição da resposta ao estresse, uma vez que bloqueia terminações nervosas da glândula suprarrenal e a liberação de cortisol, poderoso hormônio para a ação catabólica que ocorrerá.

Com base nesses dados, propôs-se avaliar, com diferentes biomarcadores, a função renal e a integridade tubular após cesárea em população pré-eclâmptica submetida à anestesia subaracnoidea. Também se verificou associação positiva entre anestesia subaracnoidea e função renal nessa população. Por isso, uma das hipóteses é se a anestesia evitaria a piora da função renal no pós-operatório dessa população pré-eclâmptica, comparando com o grupo com hipertensão e sem pré-eclâmpsia. Teoricamente, os valores do RFG na população pré-eclâmptica seriam muito mais baixos em comparação com aqueles observados na hipertensão, sem pré-eclâmpsia, devido às variáveis do importante estresse que ocorre no primeiro grupo.

2 OBJETIVO

Com base nesses dados, propôs-se avaliar, com diferentes biomarcadores, como a creatinina, cistatina C, γ -GT, FA e NGAL, a função renal e a integridade tubular após cesárea em população pré-eclâmptica leve submetida à anestesia subaracnoidea.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

Após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP e obtenção do consentimento livre e esclarecido das parturientes, participaram deste estudo coorte prospectivo 72 pacientes com diagnóstico já firmado pela equipe obstétrica de hipertensão gestacional ou crônica, com e sem pré-eclâmpsia, submetidas à cesariana sob anestesia subaracnoidea. As parturientes foram alocadas nos seguintes grupos de estudo:

Gpe+hag - 27 gestantes com pré-eclâmpsia (pe) e hipertensão arterial gestacional (hag),

Gpe+hac - 16 gestantes com pré-eclâmpsia (pe) sobreposta à hipertensão arterial crônica (hac),

Gha - 29 gestantes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial gestacional ou crônica (ha).

O diagnóstico de pré-eclâmpsia seguiu o critério de pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e diastólica ≥ 90 mmHg e excreção de albumina urinária ≥ 300 mg/24 horas. Hipertensão arterial que precedeu a gestação ou que foi diagnosticada antes da 20^a semana gestacional foi considerada hipertensão arterial crônica. Considerou-se como hipertensão arterial gestacional a hipertensão arterial diagnosticada após a 20^a semana gestacional em gestante sem história de hipertensão arterial crônica. Critérios de exclusão: pré-eclâmpsia grave (pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg e diastólica ≥ 110 mmHg e excreção de albumina urinária > 5 g/24 horas), hipovolemia, óbito fetal, distúrbios de coagulação, anúria, diabetes mellitus, insuficiência renal aguda ou crônica prévia e recusa em participar do estudo.

Foi realizada avaliação pré-anestésica imediatamente antes de começar o procedimento anestésico. Nenhuma paciente recebeu medicação pré-anestésica. As pacientes foram monitoradas com eletrocardioscópio em DII, oxímetro de pulso e medida de pressão arterial não-invasiva, com esfigmomanômetro automático. Após punção venosa periférica com cateter 18G, foi realizada a expansão da volemia com 500 mL de solução de Ringer lactato.

As pacientes foram submetidas à injeção subaracnoidea de 3 mL (15 mg) de bupivacaína hiperbárica a 0,5 %. A punção subaracnoidea foi realizada na linha média, no espaço L3-L4, com agulha Quincke 25G ou 27G e com a paciente em posição sentada. Após a injeção do anestésico local, as pacientes foram colocadas em decúbito dorsal horizontal, com o útero desviado para a esquerda usando a cunha de Crawford.

Segundo o protocolo de atendimento de parturientes adotado pelo Serviço de Anestesia do Departamento de Anestesiologia, da Faculdade de Medicina de Botucatu, os valores basais da frequência cardíaca e pressão arterial maternas foram considerados aqueles obtidos antes da punção subaracnoidea. Os valores da pressão arterial e da frequência cardíaca foram avaliados antes do bloqueio e a cada cinco minutos até a alta da parturiente para sua enfermaria de origem. A cateterização vesical foi realizada em todas as pacientes imediatamente após o bloqueio subaracnoideo. A hipotensão arterial, determinada como diminuição de 30% dos valores basais da pressão arterial média (PAM) ou PAM abaixo de 60 mmHg, foi medicada com efedrina, por via intravenosa (Herget-Rosenthal et al., 2004; Bolognani et al., 2008). A frequência cardíaca menor que 50 bpm foi medicada com atropina, por via intravenosa, e náuseas e vômitos foram medicados com metoclopramida por via intravenosa. Oxigênio via cateter nasal foi administrado com fluxo de 2 L/min desde o início até o final da cirurgia.

Em todas as pacientes foram coletados 10 mL de sangue e 50 mL de urina, nos seguintes períodos em que foram estudados os atributos de função renal e de possível lesão tubular:

1º Período (M1) – no momento da punção venosa e antes do bloqueio subaracnoideo (a urina foi coletada imediatamente após o bloqueio subaracnoideo);

2º Período (M2) – 48 horas após a cesariana.

Nas amostras de sangue foram dosadas: 1- cistatina C; 2- creatinina.

Nas amostras de urina foram dosadas: 1- creatinina; 2- NGAL; 3- FA; 4- γ -GT (Herget-Rosenthal et al., 2004); 5- albumina.

A creatinina urinária (UCr, em mg/dL, segundo Kazama et al., 2002) serviu de relação para as dosagens urinárias, eliminando o efeito da diluição da diurese. Desse modo, os resultados das dosagens realizadas na urina estão apresentados pelas relações: 1. albumina/Ucr; 2. FA/Ucr; 3. γ -GT/Ucr.

No plasma, a dosagem de creatinina (mg/dL) foi realizada pelo método de química seca e a de cistatina C (mg/L), pelo método imunonefelométrico, utilizando reagentes e calibradores Dade Behring® (N Latex Cystatin C, Dade Behring, Deerfield, IL, USA) e realizado de acordo com as recomendações do fabricante.

Na urina, as dosagens de FA (U/L), γ -GT (U/L) e creatinina (mmol/L) foram realizadas pelo método de química seca, utilizando-se o sistema de automação Vitros 950 – Johnson & Johnson®. A dosagem da albumina foi realizada pelo método colorimétrico. A dosagem do NGAL (pg/mL) foi realizada com o NGAL Rapid ELISA Kit – 1x96 well. Este teste laboratorial foi realizado de acordo com as recomendações do fabricante.

Fórmulas empregadas para o cálculo do RFG:

- $\text{RFG (mL/min)} = 77,24 \times \text{cistatina C}^{-1,2623} \text{ (mg/L)}$ (Larsson et al., 2004).
- $\text{RFG (CKD-EPI)} = 141 \times \text{mín (creatinina plasmática}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \text{máx (creatinina plasmática}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} \times 1,018 [\text{sexo feminino}] \times 1,159 [\text{se etnia negra}]$.

{ κ é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens, α é -0,329 para mulheres e -0,411 homens, mín indica o mínimo de creatinina plasmática/ κ ou 1, e máx indica o máximo de creatinina plasmática/ κ ou 1}. Esta equação é utilizada quando o RFG > 60 mL/min (Levey et al., 2009, 2011).

A equação CKD-EPI é claramente complexa, motivo pelo qual foi utilizado, para estimar o RFG, o *software* disponível no site:

<http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr>

About this GFR calculator

The CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) equation was developed in an effort to create a formula more precise than the MDRD formula, especially when actual GFR is > 60 mL/min per 1.73 m². Researchers pooled data from multiple studies to develop and validate this new equation. They randomly divided 10 studies which included 8,254 participants, into separate data sets for development and internal validation. 16 additional studies, which included 3,896 participants, were used for external validation. The CKD-EPI equation performed better than the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) equation, especially at higher GFR, with less bias and greater accuracy. When looking at NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) data, the median estimated GFR was 94.5 mL/min per 1.73 m² vs. 85.0 mL/min per 1.73 m², and the prevalence of chronic kidney disease was 11.5% versus 13.1%. The CKD-EPI equation, expressed as a single equation, is:

$\text{GFR} = 141 \times \text{min}(\text{Scr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \text{max}(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}} \times 1,018 [\text{if female}] \times 1,159 [\text{if black}]$

Where Scr is serum creatinine (mg/dL), κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.329 for females and -0.411 for males, min indicates the minimum of Scr/ κ or 1, and max indicates the maximum of Scr/ κ or 1.

Análise Estatística

Para caracterização dos grupos (variáveis idade e índice de massa corpórea - IMC) foi utilizada a análise de variância no delineamento inteiramente ao acaso. Para a etnia foi utilizado o teste do qui-quadrado. Como o objetivo era estudar o efeito de momentos, de grupos e da interação grupo x momento, foi utilizada a análise de perfil. Para as variáveis que não apresentaram distribuição normal cujo interesse era estudar o efeito de grupos e momentos, foi utilizado o teste de Wilcoxon para comparação dos momentos em cada grupo e o teste de Kruskal-Wallis para comparação dos grupos em cada momento. O nível de significância utilizado foi de 5%.

4 RESULTADOS

Aceitaram participar desta pesquisa 87 gestantes. Os resultados de 15 não foram apresentados porque em M2 algumas já tinham obtido alta hospitalar e outras acharam dificuldade em doar material urinário. Foram encontradas duas gestantes primigestas por grupo e, em semanas, a idade gestacional foi de $36,8 \pm 0,8$ em Gpe+hag; $37,7 \pm 1,5$ em Gpe+hac; $37,4 \pm 3,4$ em Gha.

4.1 Idade e índice de massa corpórea (IMC)

Tabela 1. Média e desvio padrão referentes à idade (anos) e ao índice de massa corpórea (IMC) (kg/m^2) segundo grupo

Grupo	Variável	
	Idade	IMC
Gpe+hag (n=27)	27,0 \pm 7,1	32,0 \pm 6,0
Gpe+hac (n=16)	31,4 \pm 5,8	36,5 \pm 6,9
Gha (n=29)	32,8 \pm 6,7	33,2 \pm 6,4
p entre grupos	0,006	0,08

Grupos: Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional.

Comentário. Os grupos não são homogêneos quanto à idade, mas o são quanto ao IMC.

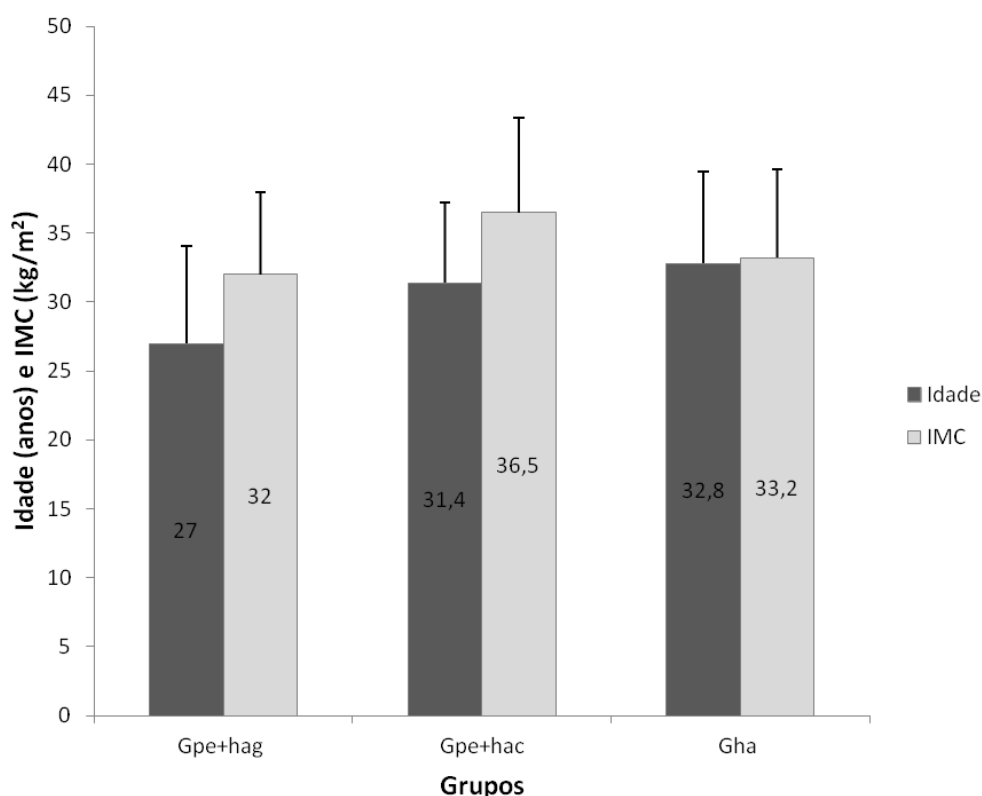


Figura 1. Média e desvio padrão dos valores de idade (anos) e índice de massa corpórea (IMC) (kg/m^2) segundo grupos (Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional).

4.2 Etnia

Tabela 2. Distribuição de frequências (em número e porcentagem) das parturientes segundo grupo e etnia

Grupo	Brancas		Pardas		Total	
	N ^o	%	N ^o	%	N ^o	%
Gpe+hag (n=27)	23	85,2	4	14,8	27	100
Gpe+hac (n=16)	10	62,5	6	37,5	16	100
Gha (n=29)	22	75,9	7	24,1	29	100

Grupos: Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional. $p = 0,24$.

Comentário. Não houve significância estatística entre as diferenças de etnia nos grupos estudados.

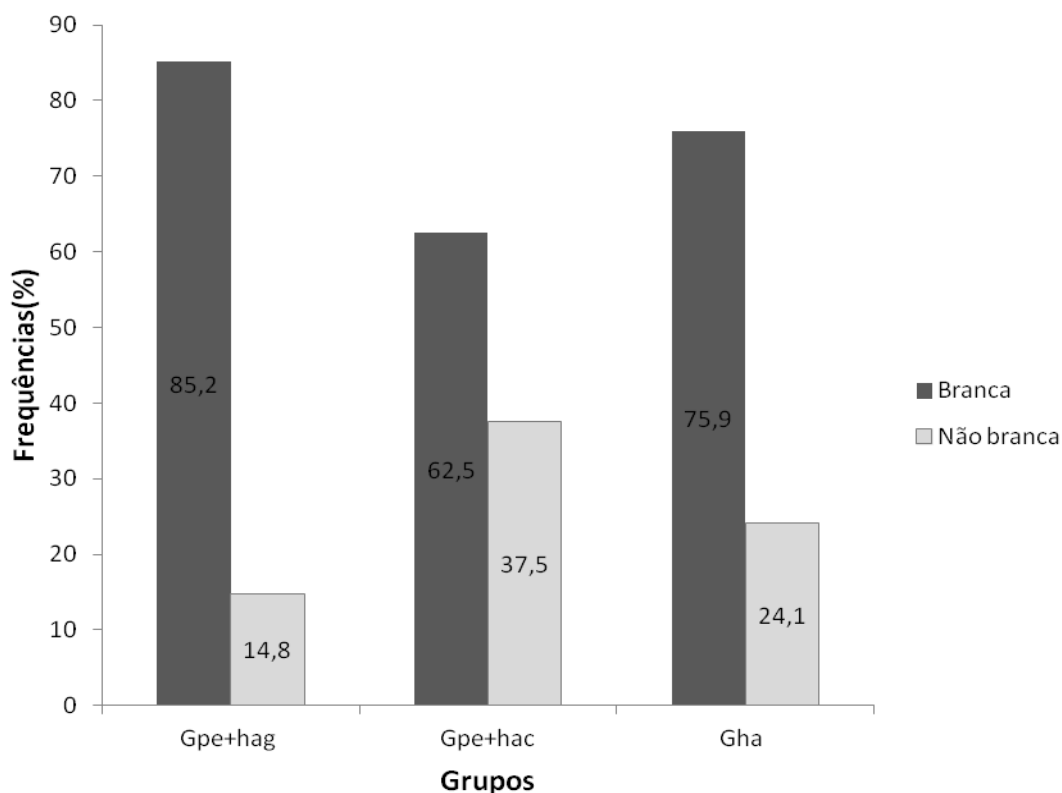


Figura 2. Distribuição da frequência das pacientes segundo etnia (branca e parda) dentro dos grupos (Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional).

4.3 Creatinina sérica

Tabela 3. Média e desvio padrão referentes à creatinina sérica (mg/dL) segundo momento e grupo

Grupo	Momento	
	M1	M2
Gpe+hag (n=27)	0,63 ± 0,13	0,66 ± 0,13
Gpe+hac (n=16)	0,66 ± 0,26	0,75 ± 0,29
Gha (n=29)	0,63 ± 0,15	0,66 ± 0,14

Grupos: Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional.

Comentário. Não houve efeito de grupo ($p=0,45$), mas houve efeito de momento ($p=0,006$) e não houve efeito da interação grupo x momento ($p=0,22$). A média geral do momento M2 foi maior que a do momento M1.

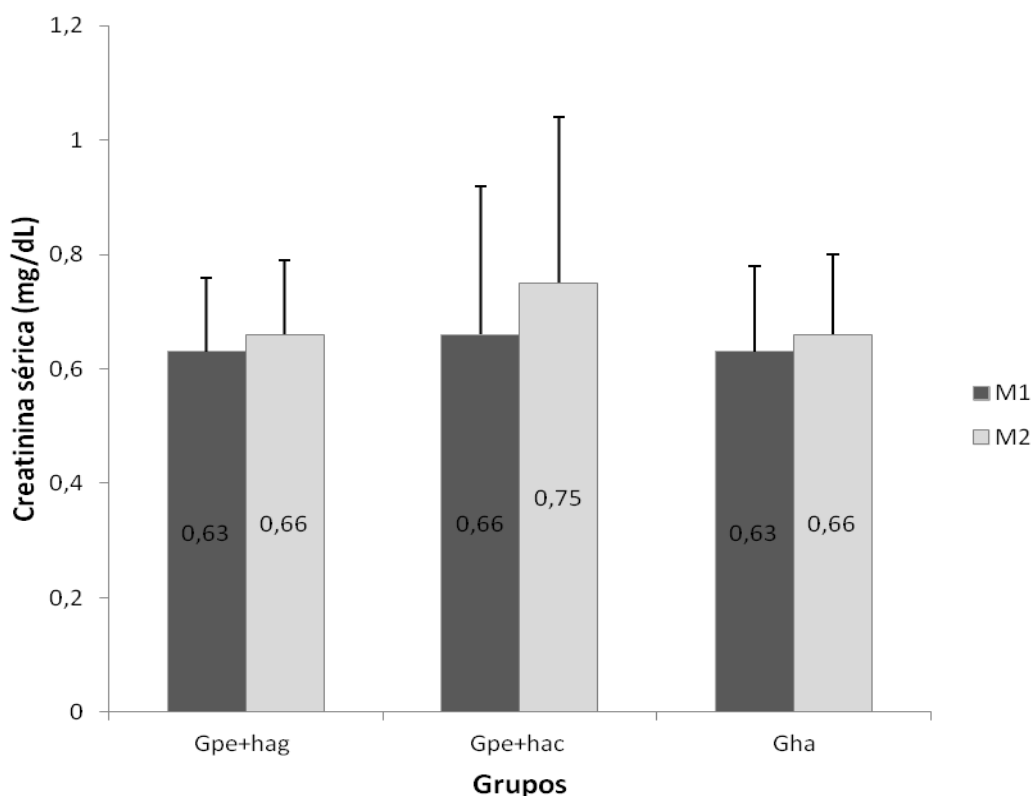


Figura 3. Média e desvio padrão dos valores de creatinina sérica (mg/dL) segundo momentos (M1, antes da anestesia e M2, 48 horas após) e grupos (Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional).

4.4 Cistatina C sérica

Tabela 4. Média e desvio padrão referentes à cistatina C sérica (mg/L) segundo momento e grupo

Grupo	Momento	
	M1	M2
Gpe+hag (n=27)	0,54 ± 0,31	0,46 ± 0,26
Gpe+hac (n=16)	0,51 ± 0,21	0,55 ± 0,25
Gha (n=29)	0,59 ± 0,27	0,51 ± 0,24

Grupos: Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional.

Comentário. Não houve efeito de grupo (p=0,71), nem de momento (p=0,14) e nem da interação grupo x momento (p=0,16).

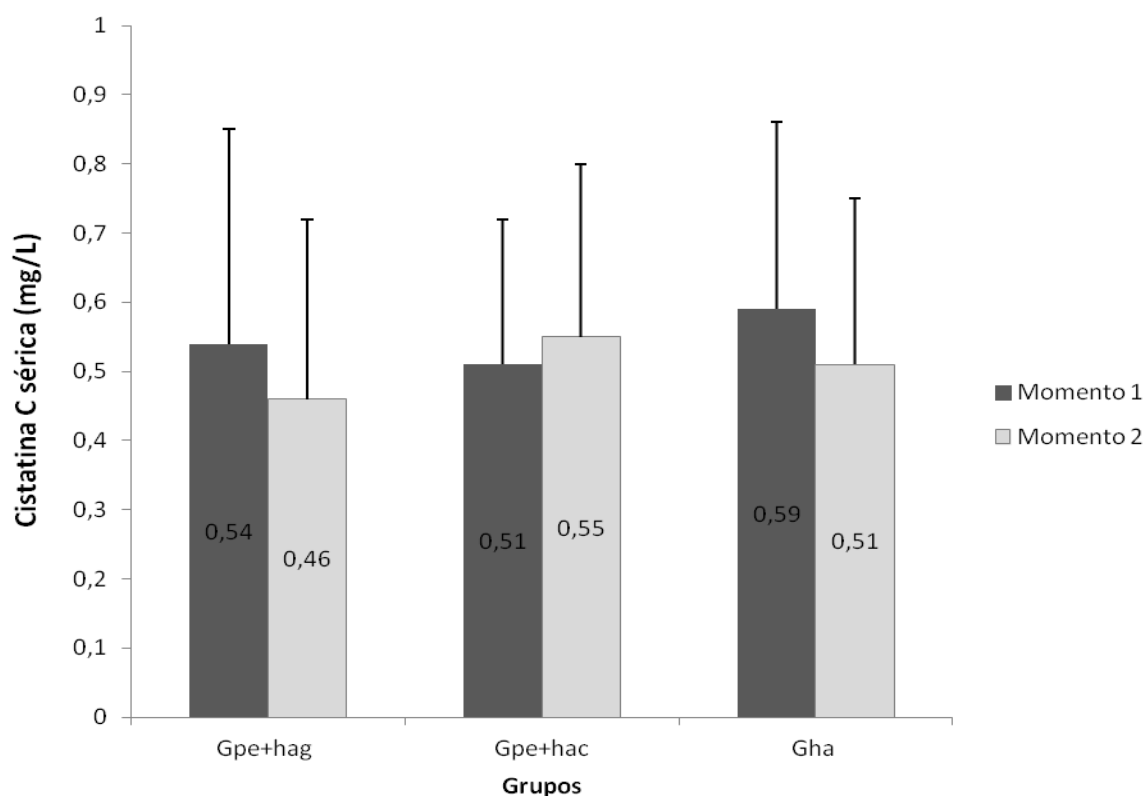


Figura 4. Média e desvio padrão dos valores de cistatina C sérica (mg/L) segundo momentos (M1, antes da anestesia e M2, 48 horas após) e grupos (Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional).

4.5 Creatinina urinária

Tabela 5. Média e desvio padrão referentes à creatinina urinária (g/L) segundo momento e grupo

Grupo	Momento	
	M1	M2
Gpe+hag (n=27)	0,86 ± 0,50	1,06 ± 1,49
Gpe+hac (n=16)	1,23 ± 0,96	1,16 ± 0,68
Gha (n=29)	1,20 ± 0,54	0,87 ± 0,53

Grupos: Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional.

Comentário. Não houve efeito de grupo (p=0,89), nem de momento (p=0,11) e nem da interação grupo x momento (p=0,74).

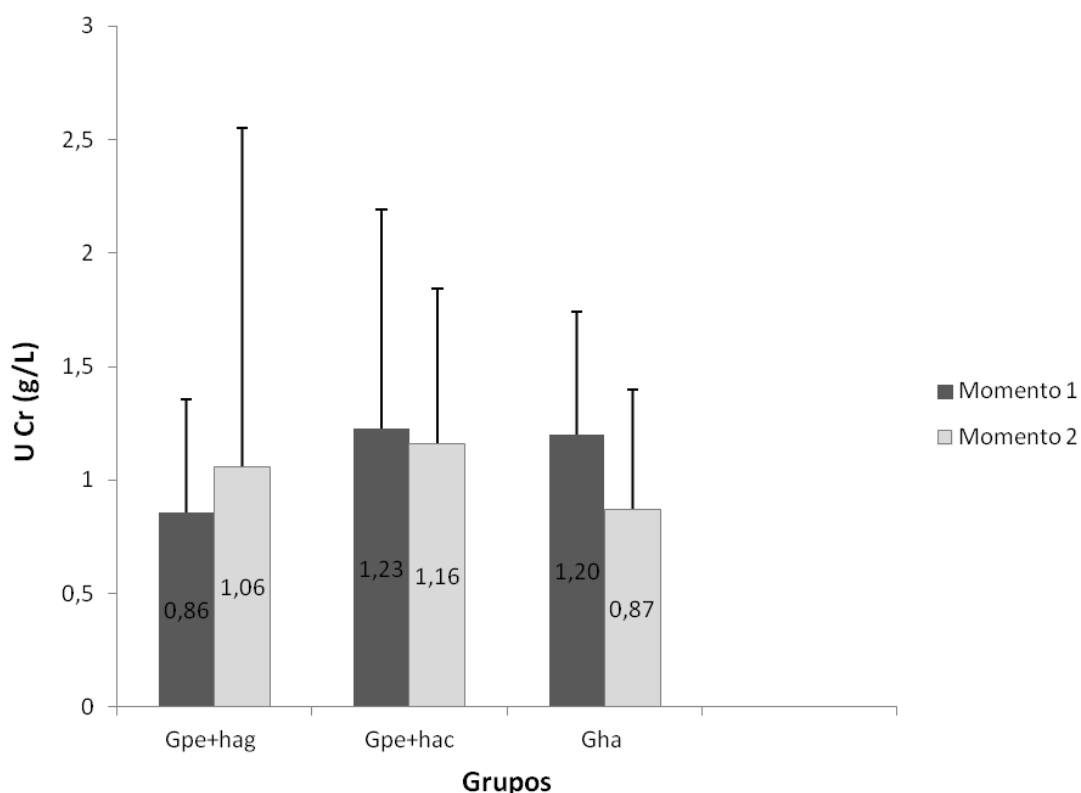


Figura 5. Média e desvio padrão dos valores de creatinina urinária (UCr) (g/L) segundo momentos (M1, antes da anestesia e M2, 48 horas após) e grupos (Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional).

4.6 Albumina urinária

Tabela 6. Média e desvio padrão referentes à albumina urinária (mg/L) segundo momento e grupo

Grupo	Momento	
	M1	M2
Gpe+hag (n=27)	14 ± 19	11 ± 18
Gpe+hac (n=16)	8 ± 13	4 ± 4
Gha (n=29)	10 ± 21	4 ± 5

Grupos: Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional.

Comentário. Não houve efeito de grupo ($p=0,18$), nem de momento ($p=0,11$) e nem da interação grupo x momento ($p=0,70$).

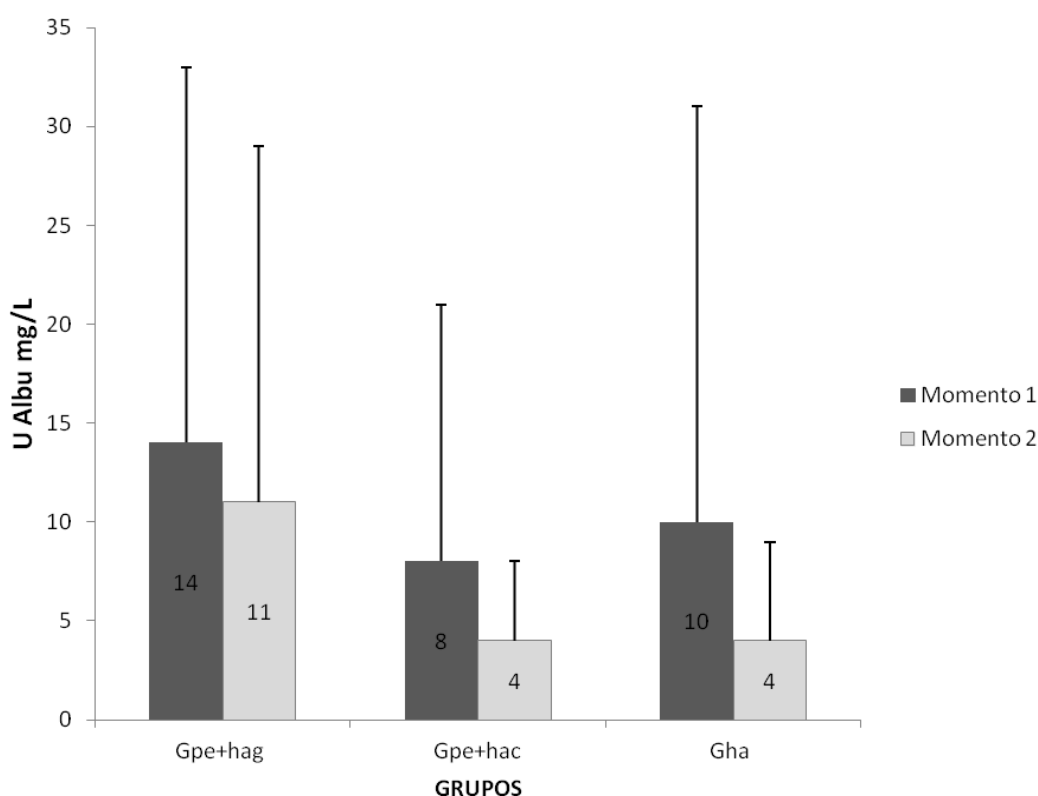


Figura 6. Média e desvio padrão dos valores de albumina urinária (UAlb) (mg/L) segundo momentos (M1, antes da anestesia e M2, 48 horas após) e grupos (Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional).

4.7 Relação albumina urinária/creatinina urinária

Tabela 7. Mediana, 1º e 3º quartis, entre colchetes, referentes à relação entre albumina urinária (mg/L) e creatinina urinária (g/L) (UAlb/UCr em mg/g) segundo momento e grupo

Grupo	Momento		p entre momentos
	M1	M2	
Gpe+hag (n=27)	6,6[3,3;120,2]	4,7[2,7;17,7]	0,012
Gpe+hac (n=16)	3,3[1,4;12,8]	3,6[1,3;6,9]	0,19
Gha (n=29)	1,6[0,9;9,2]	2,3[1,3;5,2]	0,86
p entre grupos	0,008	0,03	

Grupos: Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional.

Comentário. Os três grupos de estudo são significativamente diferentes nos momentos M1 e M2, sendo os resultados de Gpe+hag os mais altos. Somente este grupo mostrou diferença significativa entre os momentos M1 e M2.

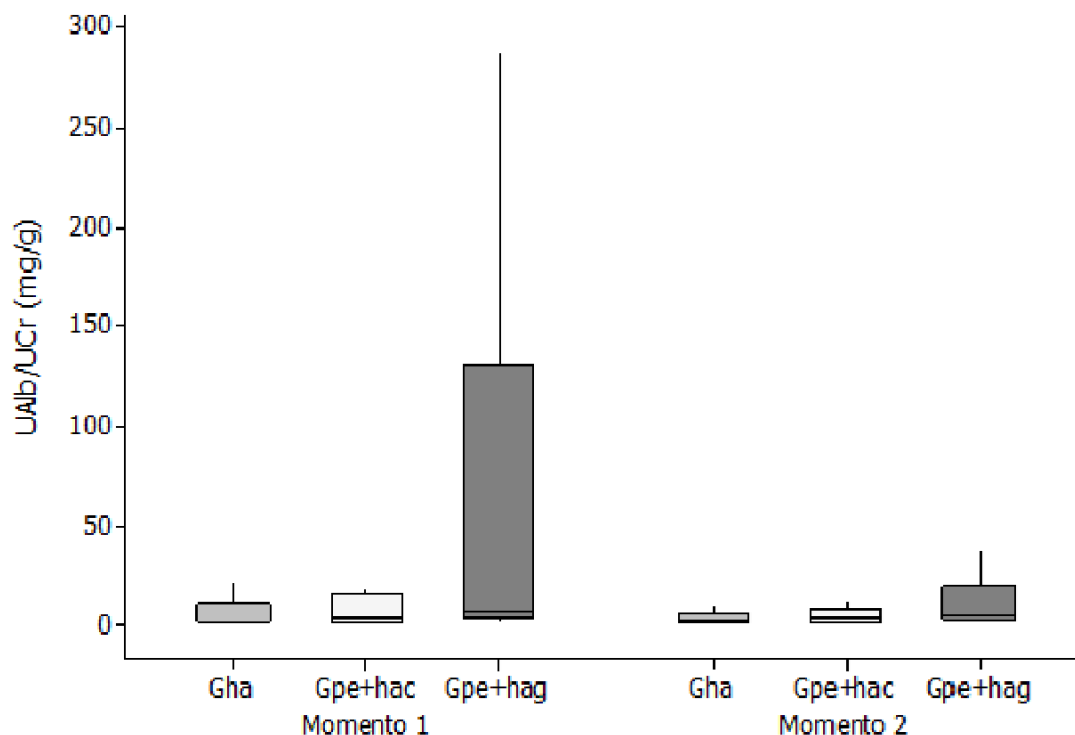


Figura 7. Representação gráfica (tipo *boxplot*) da relação entre albumina urinária (UAlb) (mg/L) e creatinina urinária (UCr) (g/L) (UAlb/UCr em mg/g) segundo momentos (M1, antes da anestesia e M2, 48 horas após) e grupos (Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional).

4.8 Ritmo de filtração glomerular pela fórmula de Larsson

Tabela 8. Média e desvio padrão referentes ao ritmo de filtração glomerular pela fórmula de Larsson (mL/min/1,73 m²) segundo momento e grupo

Grupo	Momento	
	M1	M2
Gpe+hag (n=27)	97,1 ± 34,5	123,2 ± 36,7
Gpe+hac (n=16)	82,4 ± 34,0	94,4 ± 37,0
Gha (n=29)	91,1 ± 31,0	108,9 ± 47,5

Grupos: Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional.

Comentário. Não houve efeito de grupo (p=0,29), mas houve efeito de momento (p<0,0001) e não houve efeito da interação grupo x momento (p=0,41). A média geral do momento M2 foi maior que a do momento M1.

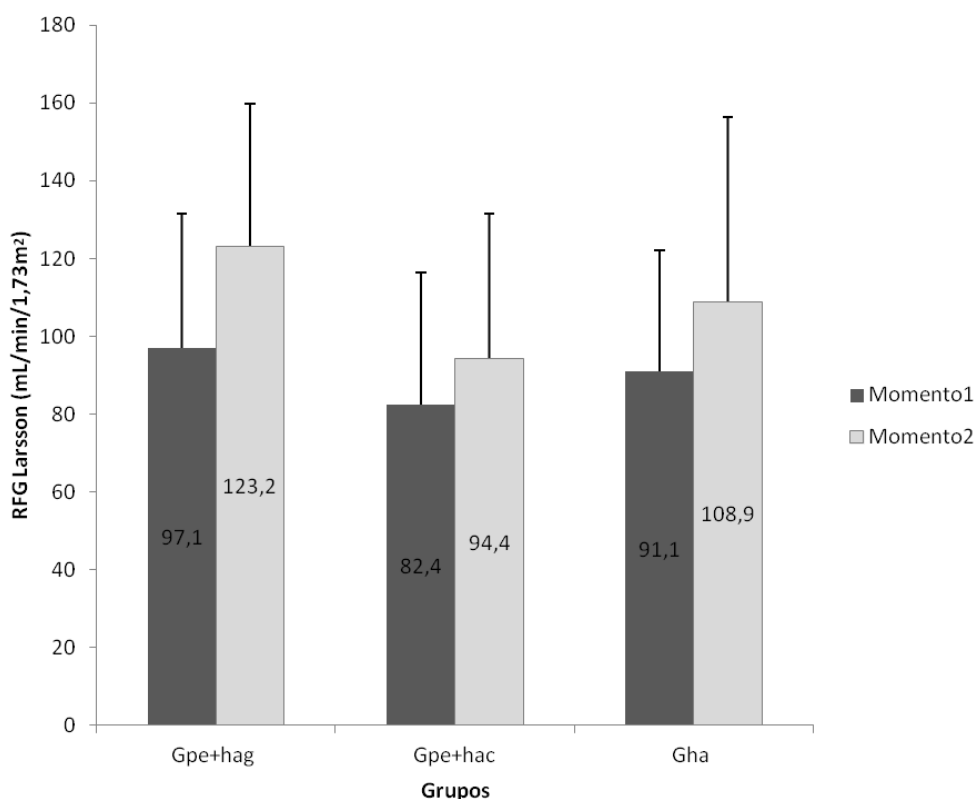


Figura 8. Média e desvio padrão dos valores do ritmo de filtração glomerular (RFG) pela fórmula de Larsson (mL/min/1,73m²) segundo momentos (M1, antes da anestesia e M2, 48 horas após) e grupos (Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional).

4.9 Ritmo de filtração glomerular pela fórmula CKD-EPI

Tabela 9. Média e desvio padrão referentes ao ritmo de filtração glomerular pela fórmula da CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) (mL/min/1,73m²) segundo momento e grupo

Grupo	Momento	
	M1	M2
Gpe+hag (n=27)	123,5 ± 17,1	120,9 ± 16,9
Gpe+hac (n=16)	122,0 ± 26,0	113,9 ± 29,1
Gha (n=29)	121,8 ± 18,0	118,1 ± 16,2

Grupos: Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional.

Comentário. Não houve efeito de grupo ($p=0,76$), mas houve efeito de momento ($p=0,01$) e não houve efeito da interação grupo x momento ($p=0,51$). A média geral do momento M1 foi maior que a do momento M2.

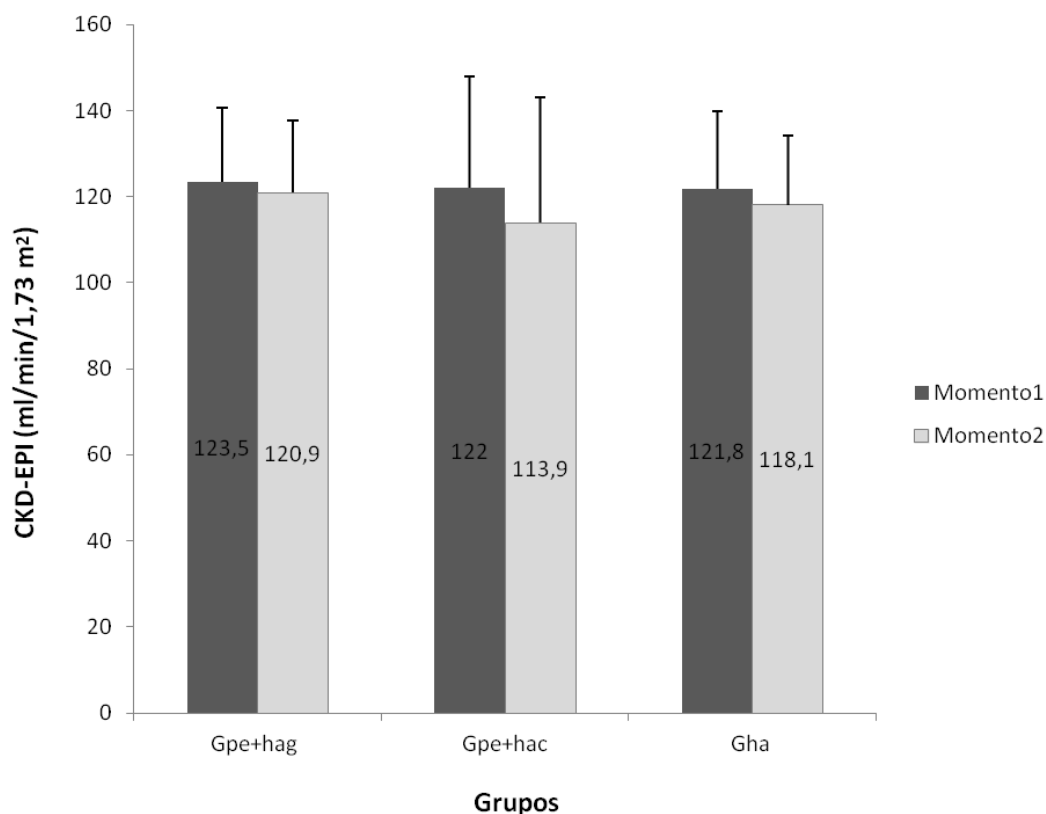


Figura 9. Média e desvio padrão dos valores de ritmo de filtração glomerular (RFG) pela fórmula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) (mL/min/1,73m²) segundo momentos (M1, antes da anestesia e M2, 48 horas após) e grupos (Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional).

4.10 NGAL

Tabela 10. Média e desvio padrão referentes ao NGAL (*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*) (ng/mL) segundo momento e grupo

Grupo	Momento	
	M1	M2
Gpe+hag (n=27)	25,0 ± 7,1	195,0 ± 49,5
Gpe+hac (n=16)	102,0 ± 47,6	122,5 ± 56,2
Gha (n=29)	34,3 ± 40,1	57,3 ± 39,4

Grupos: Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional.

Comentário. Não houve efeito de grupo ($p=0,24$), mas houve efeito de momento ($p=0,04$) e não houve efeito da interação grupo x momento ($p=0,13$). A média geral do momento M2 foi maior que a do momento M1.

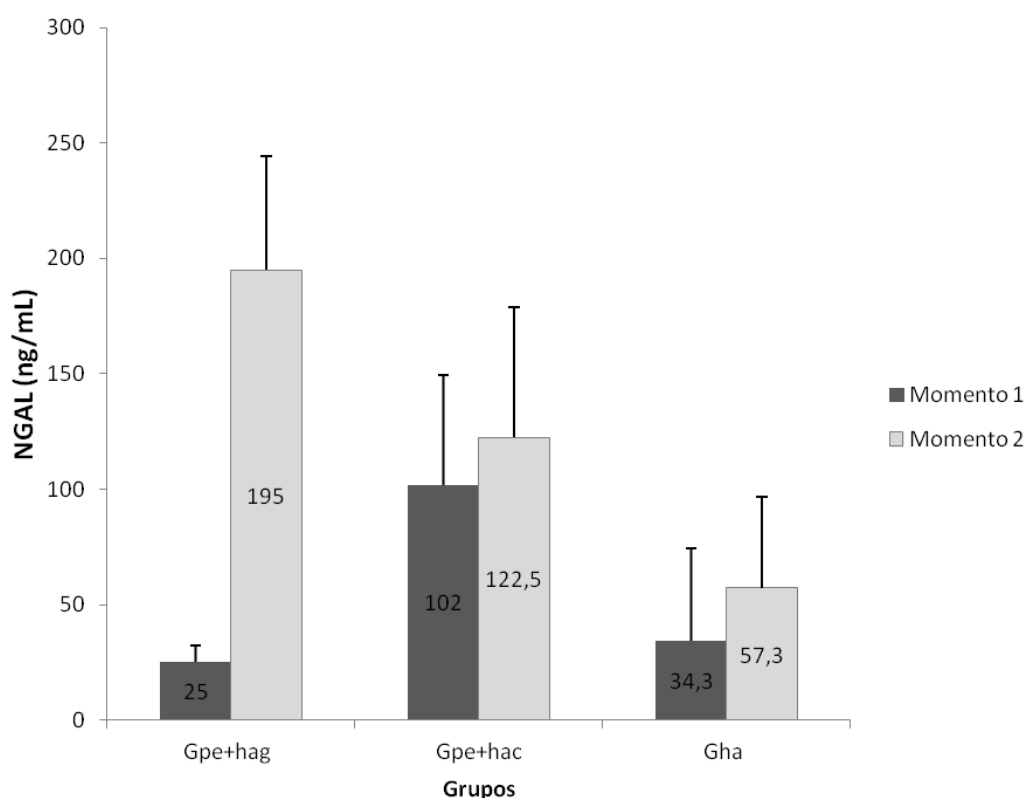


Figura 10. Média e desvio padrão dos valores de NGAL (*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*) (ng/mL) segundo momentos (M1, antes da anestesia e M2, 48 horas após) e grupos (Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional). Os resultados observados no gráfico devem ser multiplicados por 10^4 para que sejam lidos como pg/mL.

4.11 Relação fosfatase alcalina/creatinina urinária

Tabela 11. Mediana, 1º e 3º quartis, entre colchetes, referentes à relação entre fosfatase alcalina (U/L) e creatinina urinária (g/L) (FA/UCr em U/g) segundo momento e grupo

Grupo	Momento		p entre momentos
	M1	M2	
Gpe+hag (n=27)	0,47[0,33;1,53]	0,44[0,30;0,63]	0,21
Gpe+hac (n=16)	0,25[0,20;0,48]	0,40[0,23;0,53]	0,18
Gha (n=29)	0,53[0,25;0,70]	0,42[0,26;0,69]	0,45
p entre grupos	0,06	0,86	

Grupos: Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional.

Comentário. Não houve diferença entre os grupos em cada momento e nem entre os momentos em cada grupo.

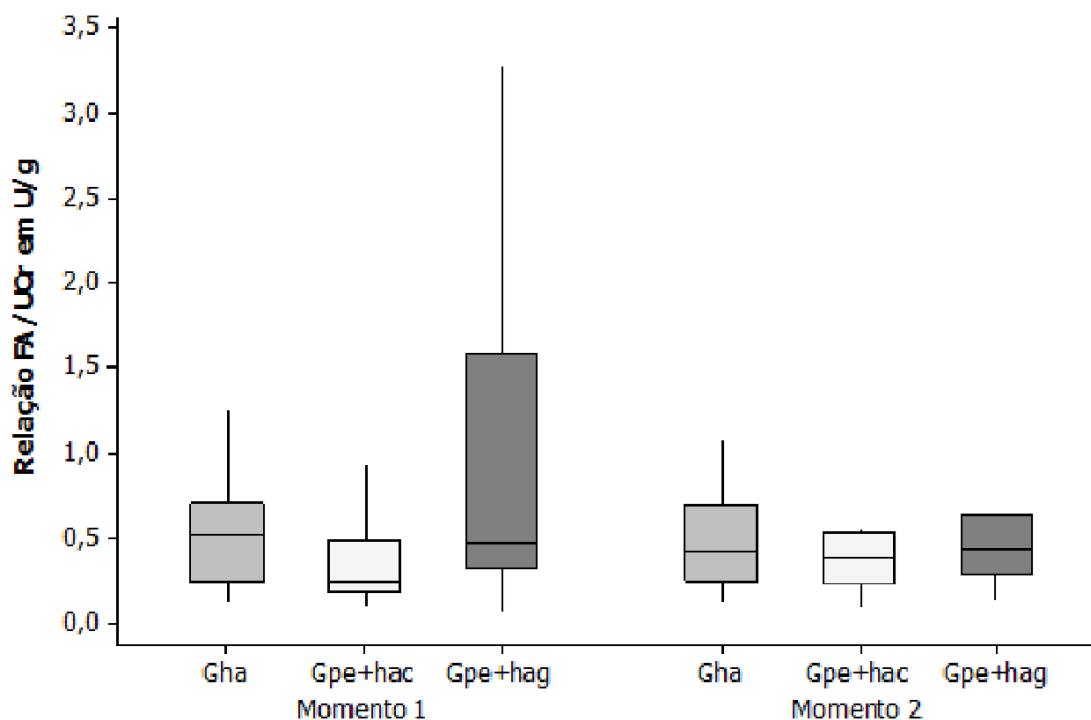


Figura 11. Representação gráfica (tipo *boxplot*) da relação entre fosfatase alcalina (U/L) e creatinina urinária (g/L) (FA/UCr em U/g) segundo momentos (M1, antes da anestesia e M2, 48 horas após) e grupos (Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional).

4.12 Relação γ -glutamiltransferase/creatinina urinária

Tabela 12. Mediana, 1^o e 3^o quartis, entre colchetes, referentes à relação entre γ -glutamiltransferase (U/L) e creatinina urinária (g/L) (γ GT/UCr em U/g) segundo momento e grupo

Grupo	Momento		p entre momentos
	M1	M2	
Gpe+hag (n=27)	0,58[0,43;0,97]	0,65[0,40;0,84]	0,62
Gpe+hac (n=16)	0,54[0,37;0,82]	0,51[0,22;0,65]	0,46
Gha (n=29)	0,50[0,36;0,82]	0,51[0,37;0,83]	0,60
p entre grupos	0,77	0,30	

Grupos: Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional.

Comentário. Não houve diferença entre os grupos em cada momento e nem entre os momentos em cada grupo.

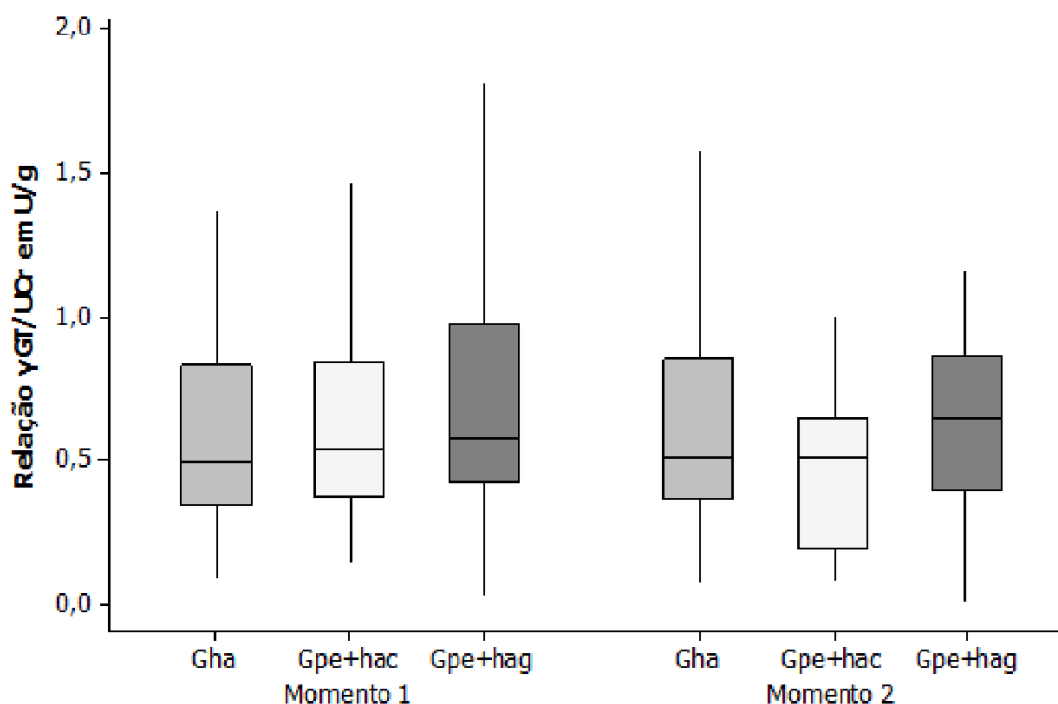


Figura 12. Representação gráfica (tipo *boxplot*) da relação entre γ -glutamiltransferase (U/L) e creatinina urinária (g/L) (γ GT/UCr em U/g) segundo momentos (M1, antes da anestesia e M2, 48 horas após) e grupos (Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional).

4.13 Produto da fosfatase alcalina x glutamiltransferase/creatinina urinária

Tabela 13. Mediana, 1º e 3º quartis, entre colchetes, referentes à relação entre o produto da fosfatase alcalina (U/L) x γ -glutamiltransferase (U/L) e a creatinina urinária (g/L) (FA x γ GT/UCr) (em U²/g x L) segundo momento e grupo

Grupo	Momento		p entre momentos
	M1	M2	
Gpe+hag (n=27)	23,57[11,02;71,85]	14,30[10,30;22,50]	0,01
Gpe+hac (n=16)	15,18[7,44;29,99]	13,70[8,09;24,61]	0,86
Gha (n=29)	17,24[12,22;59,08]	13,04[8,31;25,02]	0,004
p entre grupos	0,27	0,93	

Grupos: Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional.

Comentário. Para os grupos Gpe+hag e Gha, o momento M1 apresentou valor superior ao momento M2. Não houve diferença entre os grupos em cada momento.

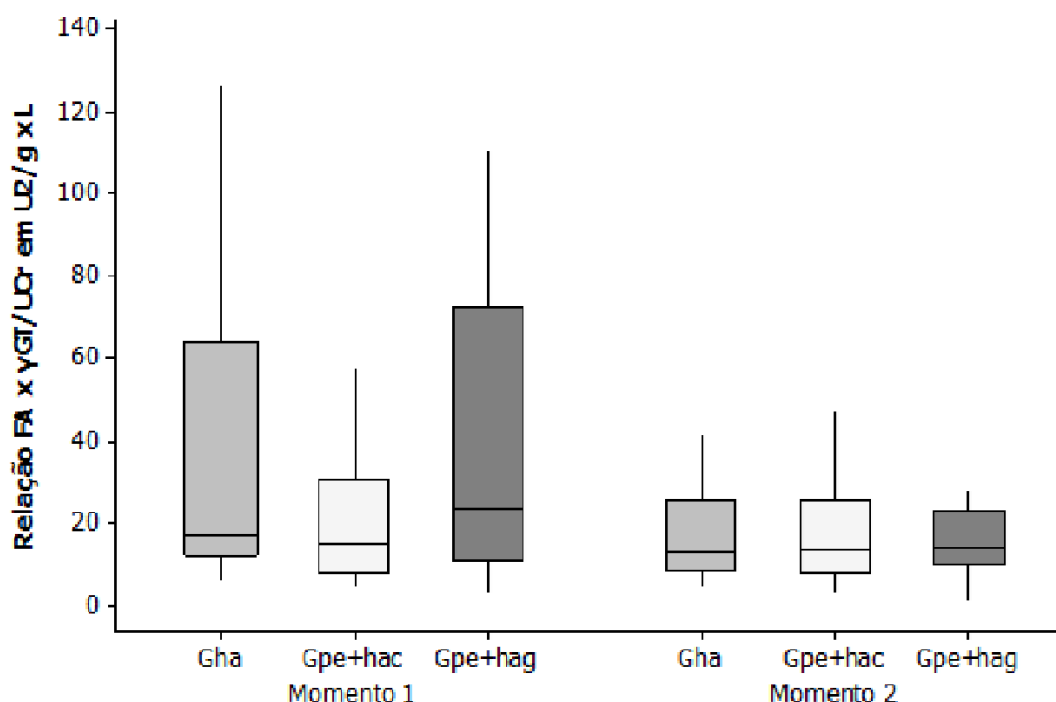


Figura 13. Representação gráfica (tipo *boxplot*) da relação entre o produto fosfatase alcalina (FA) (U/L) x γ -glutamiltransferase (γ GT) (U/L) e a creatinina urinária (UCr) (g/L) (FA x γ GT/UCr) (U²/g x L) segundo momentos (M1, antes da anestesia e M2, 48 horas após) e grupos (Gpe+hag = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional; Gpe+hac = parturientes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica; Gha = parturientes sem pré-eclâmpsia, mas com hipertensão arterial crônica ou hipertensão gestacional).

5 DISCUSSÃO

Esta pesquisa foi idealizada para avaliar a função renal e a integridade tubular de gestantes pré-eclâmplicas submetidas à cesariana sob anestesia subaracnoidea por meio de diferentes biomarcadores, como cistatina C e creatinina, e enzimas, como NGAL, FA e γ -GT. O RFG avaliado pela cistatina C aumentou no pós-operatório, enquanto que aquele avaliado pela creatinina diminuiu. Houve liberação de maior quantidade de NGAL no pós-operatório, porém menor quantidade das enzimas FA e γ -GT.

Hipertensão induzida pela gravidez e pré-eclâmpsia são complicações comuns da gravidez e afetam tanto a gestante quanto o recém-nascido (Ehrenthal et al., 2011). Em muitos casos, a apresentação clínica é leve, caracterizada apenas por hipertensão e/ou proteinúria discreta no termo da gestação, geralmente após a trigésima segunda semana gestacional. Em outros casos, no entanto, é caracterizada por graves complicações maternas e fetais, como pré-eclâmpsia, eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta, parto prematuro, hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia (síndrome HELLP) (Koopmans et al., 2007).

A pré-eclâmpsia pode ser classificada como leve ou grave de acordo com a gravidade dos sintomas e sinais. A progressão gradual da doença não é de leve para grave ou para eclâmpsia, uma vez que 25% a 40% das pacientes terão pressão sanguínea normal quando aparecer a primeira convulsão eclâmpica (Douglas & Redmond, 1994).

Fatores que diferenciam pré-eclâmpsia leve de grave

	Leve	Grave
Pressão arterial sistólica	<160 mm Hg	≥160 mm Hg
Pressão arterial diastólica	<110 mm Hg	≥110 mm Hg
Proteína urinária	<5 g/24 h	≥5 g/24 h
	<i>dipstick</i> + ou 2+	<i>dipstick</i> 3+ ou 4+
Débito urinário	>500 mL/24 h	≤500 mL/24 h
Cefaleia	Não	Sim
Distúrbios visuais	Não	Sim
Dor epigástrica	Não	Sim
Dor abdominal (quadrante superior D)	Não	Sim
Edema pulmonar	Não	Sim
Cianose	Não	Sim
Síndrome HELLP	Não	Sim
Contagem de plaquetas	>100.000/mm ³	<100.000/mm ³

HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count.

Birnbach et al. 2000.

August, 2013, em revisão sobre pré-eclâmpsia, lembra que a proteinúria, que foi considerada por décadas como uma das características-chave desta doença, de fato está presente em muitas mulheres que são diagnosticadas clinicamente como apresentando pré-eclâmpsia. Contudo, gestantes com hipertensão na segunda metade da gravidez e evidências de outras manifestações sistêmicas de pré-eclâmpsia, como síndrome HELLP, não manifestam sempre proteinúria, sendo que alguns autores advogam que se remova este fato como característica necessária para se fazer o diagnóstico dessa condição (Pettit & Brown, 2012). Na perspectiva do nefrologista, esta permanece como característica importante da doença. O mecanismo preciso para que haja proteinúria pré-eclâmpica ainda é desconhecido. Como em muitas doenças glomerulares, muito da proteína excretada na urina dessas gestantes é albumina. A membrana basal glomerular é a principal barreira à filtração de proteínas, e existem importantes características físico-químicas que normalmente limitam o grau de proteinúria e que estão alteradas na doença glomerular. O papel crítico da saúde e integridade dos podócitos em regular a proteinúria está bem estabelecido em muitas formas de lesão glomerular. A alteração renal da pré-eclâmpsia, endoteliase, caracteriza-se por células endoteliais edemaciadas, e a descrição da fisiopatologia da proteinúria da pré-eclâmpsia enfatiza as alterações na membrana basal glomerular e nas células endoteliais. A pré-eclâmpsia manifesta-se durante a gestação e começa a se resolver após o parto. Desse modo, o acesso ao tecido renal é significativamente limitado por relutância em se realizar biópsias do órgão na grávida, especialmente porque essa doença renal é transitória por natureza e não se

associa usualmente com reduções clínicas significativas do RFG. Estudos anteriores de autópsia e biópsia de mulheres com doença grave foram realizadas antes da disponibilidade de técnicas sofisticadas como imunofluorescência e microscopia eletrônica. Dados intrigantes, mesmo que indiretos, e que esclarecem o potencial mecanismo da proteinúria pré-eclâmptica, apareceram há não muito tempo. O fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), que é liberado pela placenta durante a gravidez, tem papel importante na integridade vascular endotelial. Estudos elegantes realizados em modelos animais demonstraram este papel na manutenção da barreira de filtração intacta (Eremina et al., 2003; Sugimoto et al., 2003). A elevada concentração, na pré-eclâmpsia, do antagonista do VEGF (reduzindo o mesmo, por ser fator antiangiogênico), que ocorre naturalmente na corrente circulatória, o sFlt-1 (fator de crescimento vascular endotelial solúvel), é o provável mecanismo protagonista para a ocorrência da proteinúria na pré-eclâmpsia. Esta hipótese tem apoio em estudos animais, os quais demonstraram que reduções no VEGF levam à lesão renal com características histológicas de endoteliose glomerular (Eremina et al., 2003). Estudo piloto de remoção extracorpórea do sFlt-1, em mulheres com pré-eclâmpsia de instalação precoce, demonstrou que os índices proteína/creatinina aumentaram e diminuíram paralelamente aos níveis de sFlt-1 (Thadhani et al., 2011). A proteinúria que ocorre em pacientes com câncer e que são tratados com terapia antiVEGF muitas vezes se resolve quando cessa o tratamento.

O estudo de Garovic et al., 2007b, observa excreção aumentada de podócitos na urina de gestantes pré-eclâmpicas. Também foi relatada expressão glomerular diminuída de nefrina (proteína fundamental na manutenção da integridade do capilar glomerular) e sinaptopodina (proteína associada à actina de podócitos diferenciados) em tecido renal de autópsias de pré-eclâmpicas (Garovic et al., 2007a). Tais observações foram confirmadas e outros autores também encontraram aumento da nefrina sérica e urinária, bem como aumento da excreção urinária de podocalixina (proteína constituinte do glicocálice dos podócitos e que recobre os pedicelos destas células) em mulheres pré-eclâmpicas, quando se compararam esses resultados com os de gestantes normais (Wang et al., 2012; Son et al., 2013). Assim, emerge um cenário plausível no qual níveis elevados de sFlt-1, liberados por uma placenta com pouca perfusão, leva à depleção de VEGF, o que, então, contribui para alterações na barreira de filtração glomerular, incluindo ruptura das células endoteliais glomerulares e lesão/depleção dos

podócitos. Perda de podócito na urina pode ser o marcador de lesão da fase tardia (August, 2013).

Em gestação normal, a excreção urinária de albumina pode ser pequena, ou estar ausente (Mogensen et al., 1995). A pré-eclâmpsia sendo doença endotelial multissistêmica leva a glomeruloendoteliase e, em casos muito graves, pode desenvolver insuficiência renal. Segundo Morris et al., 2012, a permeabilidade da membrana basal glomerular a proteínas é a chave para o diagnóstico. O padrão ouro para a detecção da proteinúria por muitos anos foi a colheita de urina em 24 horas, porém esta colheita não é fácil, sendo inconveniente para a parturiente e sujeita a erros, muitas vezes por perda de volume. A microalbuminúria é definida como uma elevação persistente de albumina na urina entre 30 e 300 mg/dL (entre 20 e 200 µg/min). A utilização do teste de urina matinal para mensurar albumina/creatinina é recomendada como proposta diagnóstica preferida por todos os pacientes com diabetes e com síndrome metabólica e hipertensão (Bakris, 2007).

Segundo Bottini et al., 2005, a microalbuminúria, apesar de ser considerada um marcador precoce de lesão glomerular em indivíduos diabéticos, também ocorre em indivíduos não-diabéticos, especialmente em casos de hipertensão arterial sistêmica e em associação com doenças cardiovasculares. Recentemente, ela tem sido considerada um novo fator de risco para aterosclerose. Desta forma, a medida precisa e acurada da excreção urinária de albumina reveste-se de grande importância clínica. A escolha da amostra ideal para dosagem de microalbuminúria ainda é controversa, embora vários estudos tenham sugerido que a determinação da relação albumina/creatinina urinárias em amostras isoladas seja comparável com os resultados obtidos em amostras minutadas.

Nesta pesquisa, optou-se pela medida de albumina na urina em uma única amostra por período de estudo, para se compararem os resultados dos dois períodos. Observou-se que a relação entre albumina e creatinina urinárias mostrou resultados diferentes nos três grupos, e o grupo com os valores mais altos foi Gpe+hag. Contudo, foi este mesmo grupo o único que teve menores resultados no M2 em relação ao M1. Observa-se, também, que os valores de 3.º quartil apresentam-se muito elevados quando comparados aos do primeiro quartil, mostrando variação importante entre os dois e, portanto, entre os resultados das parturientes desse grupo. Desse modo, são resultados de difícil interpretação.

Em revisão sistemática da literatura e metanálise multivariada, determinaram-se a acurácia diagnóstica da relação entre proteína e creatinina e aquela entre albumina e creatinina, mas em amostras urinárias de 24 horas, para prever efeitos adversos para a mãe e o recém-nascido. As evidências foram insuficientes para o uso da relação entre albumina e creatinina urinárias para as finalidades propostas (Morris et al., 2012).

O sistema renal sofre alterações na grávida, principalmente por causa dos efeitos da progesterona e dos efeitos mecânicos da compressão do útero aumentado. O *clearance* da uréia, da creatinina e do ácido úrico aumenta. O fluxo plasmático renal e o RFG também se elevam rapidamente na gravidez, como resultado do maior débito cardíaco. O RFG aumenta quase 50% (de 90-110 mL/min na mulher não grávida para 140-160 mL/min na gestante); este aumento, acompanhado pelo efeito de diluição do volume plasmático, é importante para o decréscimo da uréia e creatinina plasmáticas. Assim, os índices renais normais durante a gestação são mais baixos do que no estado não gestacional. Portanto, os níveis sanguíneos de creatinina e ureia que seriam considerados marginalmente elevados na mulher antes da gravidez são usualmente indicativos de grave alteração renal na grávida. O aumento do RFG geralmente precede a expansão do volume sanguíneo e é considerado como marcador da vasodilatação induzida pela gestação (Sibai & Frangieh, 1995; Birnbach et al., 2000).

Embora o RFG, definido como o *clearance* plasmático de substâncias com massa molecular baixa, esteja normalmente aumentado durante a gestação (Dunlop, 1981; Chapman et al., 1998), a pré-eclâmpsia caracteriza-se por decréscimo no RFG (Assali et al., 1953; Krutzén et al., 1992). Krutzén et al., 1992, estudaram a função renal durante a gestação utilizando o *clearance* de iohexol para determinar o RFG. Durante a gestação normal e uma semana após o parto, o RFG estava elevado em 40%, caindo para valores habituais em prazo de um mês. Nas mulheres com hipertensão, os autores acharam resultados de RFG iguais aos de mulheres com gestação normal. Em pré-eclâmpsia, o aumento do RFG não foi observado, assim como alteração após o parto. Os autores concluíram que o desenvolvimento de proteinúria e retenção de líquidos, típicos da pré-eclâmpsia, são paralelos à deterioração do RFG. Esta diminuição da função renal necessitaria de monitoração contínua para assegurar o parto no momento certo, antes que sério dano renal ocorresse.

Na última década, diversos biomarcadores de lesão renal foram apresentados na literatura. Um biomarcador ideal deveria apresentar “órgão-especificidade” elevada,

permitir o diagnóstico da etiologia da lesão, identificar em qual segmento renal há predomínio de lesão (glomerular, tubular), ter sensibilidade, especificidade precoce e acurácia diagnóstica similares em diversas condições clínicas e populações, ser bom método de estratificação e de previsão de gravidade, além de ser prático, de fácil aferição, não-invasivo e de baixo custo (Roos et al., 2007). Tal marcador ainda não existe.

A creatinina sanguínea é o marcador mais utilizado para estimar a função renal e é considerada específica, mas pouco sensível, uma vez que seu nível no sangue somente aumenta quando o RFG já diminuiu em 50%. A creatinina continua sendo secretada, principalmente pelos túbulos proximais, mesmo quando está se instalando declínio da função renal. Apresenta ainda limitações devido à influência de alguns fatores, tais como massa muscular, dieta, idade, peso, secreção tubular e uso de determinados fármacos (Pögue et al., 2006). Há ainda considerável variação em um mesmo indivíduo e entre indivíduos. Em determinados grupos de pacientes, como crianças, desnutridos e idosos, a aferição da creatinina plasmática apresenta baixa sensibilidade diagnóstica (Perrone et al., 1992; Salgado et al., 2010). Com baixos valores de RFG, a quantidade de secreção tubular de creatinina pode, de maneira enganosa, superestimar a função renal. Assim, durante alterações agudas do RFG, a creatinina sérica não retrata, de modo acurado, a função renal até que o estado de equilíbrio seja alcançado, o que pode levar alguns dias (Bellomo et al., 2004; Nguyen & Devarajan, 2008).

Segundo Kristensen et al., 2007, pode ser que haja um processo de filtração altamente dinâmico na gravidez, com aumento da filtração de moléculas de massa molecular muito baixa, como creatinina e água, durante todo o período gestacional, enquanto a filtração de moléculas de média massa molecular, de 10-30 kDa, diminui e continua a diminuir ao longo de todo o período de gestação. Sugere-se que a diminuição da filtração de moléculas médias, no terceiro trimestre, esteja conectada à endoteliose do final da gravidez, o que provocaria diminuição do tamanho do poro glomerular, do número de poros ou do número de sítios aniônicos na barreira glomerular (Stevens et al., 2003).

Mínimos aumentos da creatinina plasmática após 48 horas de pós-operatório são marcadores de pior prognóstico e foi proposto que os conceitos de LRA, baseados nos valores de creatinina no pós-operatório, sejam revisados (Lassnigg et al., 2008). As

parturientes do grupo Gpe+hac apresentaram aumento da creatinina sanguínea 48 horas após a cesariana, embora sem significância estatística.

Quando se analisa a função renal das pacientes dos três grupos pelos resultados da creatinina sanguínea, observa-se que os grupos mostravam desempenho idêntico ao chegar à sala de operação. Quarenta e oito horas após a anestesia e cesariana, observa-se que todas as parturientes tiveram aumento de seus valores, sendo que o grupo Gpe+hac mostrou-se com os maiores valores. Embora o aumento da creatinina sanguínea seja um indicador de que houve redução no RFG, como já comentado, esta não é uma medida sensível do RFG. Uma vez que as medidas rotineiras do RFG são impraticáveis devido à complexidade, ao custo e ao tempo requerido, pode-se estimar o RFG empregando-se equações como a CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), para determinar o envolvimento renal (Levey et al., 2009; Weir, 2011).

Levey et al., 2009, que desenvolveram essa nova fórmula reconhecem pontos fracos na mesma, transcritos a seguir. Primeiro, é improvável que uma única equação funcione igualmente bem para todas as populações. Segundo, juntaram-se estudos de diferentes populações para desenvolver e validar a equação CKD-EPI. Realizaram-se análises extensas para examinar possíveis efeitos do estudo, porém não se pode excluir que alguns dos achados podem refletir estudos específicos incluídos no banco de dados dos autores. Terceiro, a população do estudo com valores mais altos do RFG não é representativa da população geral e houve relativamente poucos participantes com idade maior que 70 anos e de minorias étnicas outras que a negra, as quais têm aumento de risco para doença renal crônica. Quarto, houve dados incompletos sobre o tipo de diabetes mellitus, os agentes imunossupressores para transplante, as medidas da massa muscular e outras condições clínicas e medicações que podem afetar a creatinina sérica, independentemente do RFG; entretanto, as variáveis que foram avaliadas são as mais prontamente disponíveis e fáceis de averiguar para larga aplicação clínica. Quinto, a equação CKD-EPI é mais complexa que a do estudo MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), mas pode prontamente ser implementada em sistema de informação de laboratório clínico, utilizando as mesmas variáveis que são necessárias para a equação MDRD. Finalmente, a nova equação não vence as limitações da creatinina sérica como um marcador endógeno da filtração glomerular. Todas as equações baseadas na creatinina devem ser utilizadas com cautela em pessoas com massa muscular anormalmente grande ou pequena. Contudo, a creatinina sérica é importante para

avaliação clínica da função renal na atualidade e a estimativa do RFG baseada na creatinina sérica continuará a ser utilizada na prática clínica para prognóstico.

Ao ser desenvolvida a nova fórmula CKD-EPI, o objetivo foi validar uma equação baseada na creatinina sérica que fosse mais acurada para indivíduos com RFG maior que 60 mL/min/1,73m². As parturientes da presente pesquisa mostraram valores médios do RFG maiores que 60 mL/min/1,73m² e a estimativa do RFG pela fórmula de CKD-EPI mostrou comportamento diferente quanto à do RFG estimado pelos resultados de cistatina C. Houve diminuição do RFG pela fórmula CKD-EPI, 48 horas após a cesariana, e, embora esta diminuição apareça como pequena quando se observam as médias, ela foi estatisticamente significativa. Contudo, não houve diferença estatisticamente significativa quando se observam os três grupos em cada momento. Após o estresse dos momentos que levaram à decisão pelo parto cirúrgico e o estresse da operação cesariana em si, os RFGs continuaram iguais estatisticamente. Se for levado em consideração que o Gha é o grupo controle, os outros dois grupos não se distanciaram dele em resultados após a reação ao estresse. Teria ocorrido alguma proteção pela anestesia subaracnoidea?

A resposta ao estresse é parte da reação sistêmica que normalmente ocorre após agressão anestésico-cirúrgica, ou como decorrência da doença cirúrgica, ou de trauma. Observam-se efeitos endocrinológicos, imunológicos e hematológicos: haverá ativação do sistema nervoso simpático, resposta endócrina, com secreção da pituitária e resistência à insulina, alterações imunológicas e hematológicas, com produção de citocina, reação da fase aguda, leucocitose neutrofílica e proliferação de linfócitos. Dentre as respostas hormonais à cirurgia, interessa aqui relatar o aumento da liberação de cortisol pela córtex adrenal. O catabolismo proteico será, então, estimulado pelas concentrações aumentadas de cortisol. Predominantemente, é a musculatura esquelética que é consumida, porém algumas proteínas de vísceras são também catabolizadas para liberar seus aminoácidos constituintes. Os aminoácidos podem ser catabolizados como fontes de energia, ou utilizados pelo fígado para formar novas proteínas, particularmente as proteínas da fase aguda. O fígado também converterá os aminoácidos em outros substratos, como glicose, ácidos graxos e corpos cetônicos. O catabolismo proteico resultará em perda de músculo e de peso do paciente cirúrgico, principalmente após grandes cirurgias. A perda de proteínas pode ser medida indiretamente pelo aumento da excreção nitrogenada na urina (Desborough, 2000). Assim, acredita-se que

o aumento dos valores da creatinina no pós-operatório (48 horas após a cesariana), decorrente do catabolismo muscular, embora não tenha sido estatisticamente significativo, traduziu-se como redução do RFG, o que pode não corresponder totalmente ao que de fato estaria ocorrendo nos rins das parturientes desta pesquisa.

August, em 2013, publicou um artigo sobre pré-eclâmpsia, mas em uma visão "nefrocêntrica", ou seja, do ponto de vista da Nefrologia. Quando a autora discorre sobre RFG na pré-eclâmpsia, lembra que, embora hipertensão e proteinúria sejam as marcas registradas desta doença, a discussão "nefrocêntrica" só estaria completa com a inclusão das alterações no RFG e a rara progressão para LRA. Lembra, entretanto, que a creatinina sérica raramente aumenta nas mulheres com pré-eclâmpsia para concentrações que são consideradas anormais em mulheres não grávidas, mas que vale a pena enfatizar alguns pontos. Primeiro, o RFG eleva-se em aproximadamente 50% durante a gestação normal, provocando decréscimo na creatinina sérica, o que equivale mais ou menos ao valor de 0,6 mg/dL (Dunlop, 1981; Lafayette et al., 1998; Cornelis et al., 2011). Como a creatinina sérica eleva-se apenas minimamente até que haja perda significativa de função renal, não é surpresa que em muitas mulheres com pré-eclâmpsia ela esteja menor que 1,2 mg/dL, valor que, embora não seja dramático, representaria 50% de perda daquele RFG observado em gestação normal. Estudos de biópsias renais realizadas em pré-eclâmplicas com RFGs médios de 91 ± 25 mL/min/1,73 m² (comparados aos 149 mL/min/1,73 m² de mulheres com gestação normal), 48 horas após o parto, demonstraram redução na densidade e no tamanho das fenestrações endoteliais e depósitos fibrinoides subendoteliais que diminuíram a permeabilidade glomerular (Lafayette et al., 1998). Interposição celular mesangial limita a área de filtração e diminui o coeficiente de ultrafiltração (K_f), o que levou os autores a concluírem que o menor RFG em pré-eclâmpsia tem base estrutural muito mais do que base hemodinâmica. A descoberta do K_f reduzido em pré-eclâmpsia foi confirmada em estudo posterior, embora esses investigadores tenham relatado, também, redução no fluxo plasmático renal como fator contributivo para o RFG diminuído nesta condição clínica (Moran et al., 2003).

Descrita em 1985, a cistatina C sérica tem sido proposta como marcador precoce de função renal (Pögue et al., 2006; Dharnidharka et al., 2002; Wang et al., 2009, Grubb et al., 2010). É uma proteína básica não glicosilada, molécula de tamanho médio (são consideradas de tamanho médio aquelas com massas moleculares entre 10 e 30kDa) e

peso molecular de 13 kDa, membro da superfamília de inibidores da cisteína protease, produzida por todas as células nucleadas, filtrada em ritmo constante livremente pelo glomérulo, devido ao seu tamanho, e completamente degradada nas células tubulares (Randers et al., 1998; Kazama et al., 2002; Kristensen et al., 2007). Acredita-se que sua função fisiológica seja a de inibir proteases secretadas pelos lisossomos de células doentes ou rotas, de modo a proteger o tecido conjuntivo. A concentração sanguínea depende quase que exclusivamente do RFG e não é influenciada pelo estado nutricional ou dieta (Filler et al., 2005).

Muitas investigações já haviam mostrado que a cistatina C sérica reflete o RFG mais corretamente que a creatinina sérica (Kyhse-Andersen et al., 1994; Jung & Jung, 1995; Newman et al., 1995; Randers et al., 1998; Vinge et al., 1999; Grubb, 2000). Em estudo com 100 gestantes saudáveis, a concentração sérica de cistatina C foi medida no termo da gestação (idade gestacional > 37 semanas) e foi encontrado um intervalo de referência de 0,68 – 1,42 mg/L, com média e desvio padrão de 1,05 mg/L \pm 0,19 (Stevens et al., 2001). Este intervalo de referência esteve perto daquele previamente determinado para mulheres não-grávidas com menos de 50 anos de idade (0,70 – 1,21), usando o mesmo procedimento quantitativo e calibrador (Norlund et al., 1997). Ainda na pesquisa de Stevens et al., 2001, em 45 mulheres com pré-eclâmpsia (24 delas com pré-eclâmpsia grave), previamente saudáveis, sem hipertensão arterial e diabetes mellitus, a média dos valores de cistatina C no termo da gestação foi de 1,55 mg/L \pm 0,29.

A função renal é de grande preocupação na pré-eclâmpsia, a mais séria doença hipertensiva gestacional, definida como hipertensão com significativa proteinúria (Report, 2000). Tradicionalmente, o grau de proteinúria tem sido utilizado para determinar a gravidade da doença (National, 1990). Stevens et al., 2003, entretanto, teorizaram que o grau de endoteliose glomerular poderia ser melhor indicador do risco de complicações da gestação, associada com pré-eclâmpsia, do que a proteinúria provou ser. A endoteliose glomerular, definida como edema e vacuolização das células endoteliais dos glomérulos renais, com obliteração das fenestrações endoteliais e invasão da área dos capilares, é a típica lesão estrutural da pré-eclâmpsia (Spargo et al., 1959).

Calculou-se que a endoteliose glomerular, envolvendo redução no tamanho e número de fenestrações endoteliais, seria contribuição importante para o

enfraquecimento da permeabilidade hidráulica da parede capilar, determinando diminuição do RFG (Lafayette et al., 1998). Um marcador sensível do RFG, portanto, deveria refletir o grau da endoteliose glomerular e, possivelmente, o grau do estado pré-eclâmpico.

Streven et al., 2003, estudaram a correlação entre concentração sérica da cistatina C e as alterações estruturais renais na gestação normal, com hipertensão arterial e pré-eclâmpsia. Mostraram que a cistatina C sérica pode ser utilizada como marcador, não apenas de função renal diminuída, mas também do grau da endoteliose glomerular e do aumento do volume (edema) glomerular na gravidez. Nessa pesquisa, as concentrações séricas de creatinina também aumentaram com o grau de endoteliose, indicando claramente maior envolvimento renal com a progressão da doença hipertensiva. As concentrações médias séricas da creatinina na pré-eclâmpsia, entretanto, não foram maiores que os limites superiores de referência para gravidez de termo normal, o que reduz a utilidade dessa variável para monitorar mulheres hipertensas na gravidez. Seus resultados dão suporte à hipótese de que o RFG reflete o grau de endoteliose glomerular devido à redução no tamanho e número das fenestrações endoteliais, diminuindo a permeabilidade hidráulica.

Atualmente, existem cerca de 10 equações para estimativa do RFG pela cistatina C (Salgado et al., 2010). Os estudos foram realizados em diferentes populações e com diferentes tipos de padrão ouro, sendo que esses resultados não podem ser generalizados, não sendo aplicáveis nas mais diversas condições clínicas. Outro fator que influencia as estimativas do RFG pela cistatina C é o método de aferição laboratorial, turbidimétrico ou nefelométrico. O método turbidimétrico apresenta valores de referência 20-30% maiores que os obtidos pelo método nefelométrico (Laterza et al., 2002). A equação proposta por Larsson et al., 2004, foi desenvolvida com o método nefelométrico, em populações sem doença renal crônica e tendo como padrão ouro comparativo o iotolamato (I^{125} -iotolamato).

Odgoze et al., 2001, concluíram que a cistatina C não apresentava superioridade diagnóstica em relação às estimativas obtidas pela creatinina plasmática. Contudo, Harmoinen et al., 2003, compararam a acurácia diagnóstica da cistatina C e da creatinina, demonstrando superioridade da cistatina C quando o RFG era normal ou discretamente diminuído. Ross et al., 2007, em meta-análise de 24 estudos, também encontraram superioridade da cistatina C em estimar o RFG, quando se comparou esta

estimativa com as obtidas pela creatinina plasmática. Em outros estudos, a cistatina C apresentou pico plasmático mais precoce do que a creatinina plasmática no pós-operatório de pacientes que desenvolveram LRA (Abu-Omar et al., 2005; Haase-Fielitz et al., 2009).

A deterioração da função renal é parte da fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Sabe-se que a cistatina C sérica reflete a endoteliose glomerular em mulheres normais, hipertensas e com pré-eclâmpsia. A cistatina C poderia ser utilizada como marcadora de alteração da função renal, do grau de endoteliose glomerular e aumento do volume glomerular em gestantes, sugerindo, assim, que a cistatina C possa ser de valor na monitorização de gestações complicadas com pré-eclâmpsia (Strevens et al., 2003).

Nesta presente pesquisa, aplicando-se os resultados de cistatina C na fórmula de Larsson et al., 2004, para se obter o RFG em mL/min, verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no primeiro momento do estudo, porém as parturientes do grupo Gpe+hac apresentaram o menor valor de média. No momento M2, em todos os grupos, o RFG foi maior que aquele obtido antes da anestesia para cesariana. Fatores relevantes que poderiam ter contribuído para aumento do RFG por meio da dosagem de cistatina C no pós-operatório em todos os grupos seriam hidratação intra-operatória e dinâmica de redistribuição de líquidos entre o compartimento intra e o extravascular, ou seja, “efeito da perda para o terceiro espaço”. No pós-operatório, este fluido sequestrado é mobilizado de volta para o compartimento intravascular (Sear, 2005). Neste estudo não foi medida a osmolaridade plasmática para se averiguar possível hemodiluição pós-operatória. Parturientes com hipertensão e/ou pré-eclâmpsia vivem em regime de vasoconstrição e com menor volemia (Brodie & Malinow, 1998; Sibai, 2003; Moran et al., 2003, 2004). Com a anestesia subaracnoidea nas pacientes com pré-eclâmpsia e a consequente vasodilatação, houve necessidade de manutenção da pressão arterial com solução cristalóide.

Por outro lado, Kristensen et al., 2007a, lembram que as concentrações plasmáticas da cistatina C estão aumentadas na grávida com pré-eclâmpsia e há estudos que demonstram esta afirmação e que a cistatina C seria marcador confiável para pré-eclâmpsia (Strevens et al., 2001; Kristensen et al., 2007b). Estas concentrações elevadas seriam decorrentes de alteração renal e/ou de aumento de sua síntese pela placenta. Ou seja, sem a placenta, a cistatina C apareceria com concentrações diminuídas na gestante

com pré-eclâmpsia no pós-operatório de cesariana. O aumento do RFG, portanto, não estaria indicando melhora da função renal no pós-operatório na grávida pré-eclâmpica.

Na gestação normal, ocorre um processo de filtração bastante dinâmico com maior filtração de moléculas de massa molecular pequena, como a da água e creatinina, durante todo o período gestacional, enquanto que a filtração de moléculas de tamanho médio – de 10 a 30 kDa – diminui durante toda a gestação (Kristensen et al., 2007a, 2007b). Sugere-se que a redução na filtração dessas moléculas de tamanho médio no terceiro trimestre da gestação esteja ligada à endoteliose desse período da gestação, a qual provoca diminuição no tamanho do poro glomerular, no número de poros ou no número de sítios aniônicos na barreira glomerular (Stevens et al., 2003). Assim, a concentração plasmática desses marcadores de tamanho médio do RFG geralmente se eleva no terceiro trimestre gestacional normal. Se a causa é endoteliose, que está exacerbada na pré-eclâmpsia, supõe-se que o aumento encontrado do RFG estimado pela cistatina C possa ser explicado em parte no pós-operatório das parturientes da presente pesquisa. Este aumento estaria acontecendo em virtude da melhor passagem da cistatina C pelos glomérulos, com o arrefecimento da pré-eclâmpsia?

Os mecanismos fisiopatológicos da pré-eclâmpsia ainda não estão totalmente esclarecidos, mas são considerados resultantes da função placentária insuficiente (Harsem et al., 2006; Franceschini et al., 2008). Desse modo, o papel do estresse oxidativo na fisiopatologia da pré-eclâmpsia tem sido bastante comentado. O estresse oxidativo seria o resultado de desequilíbrio entre a formação e a inativação de radicais livres de oxigênio. Estas espécies reativas de oxigênio produzidas pela placenta relativamente hipóxica seriam, assim, transferidas para a circulação materna, causando disfunção endotelial (Wikström et al., 2009; Karacay et al., 2010). Como a cistatina C, marcador sensível da função renal, está aumentada em mulheres com pré-eclâmpsia em razão de disfunção renal, Yalcin et al., 2013, desenvolveram pesquisa para investigar se os níveis de cistatina C estão aumentados na pré-eclâmpsia grave também devido ao estresse oxidativo. Concluíram que, sim, esses níveis elevados seriam uma consequência do estresse oxidativo. Com a retirada da placenta, haveria menor produção de radicais livres no pós-operatório e, portanto, menor formação de cistatina C, com a falsa impressão de que teria ocorrido aumento no RFG.

Uma revisão da literatura pertinente mostra que o biomarcador NGAL é uma proteína da família das lipocalinas que interage com receptores de superfície celular. O

NGAL humano consiste de uma cadeia polipeptídica de 178 aminoácidos com massa molecular de 27 kDa. É proteína expressa por neutrófilos e várias células epiteliais. Demonstram-se vários graus de expressão gênica de NGAL em muitos tecidos orgânicos e inclusive no rim, em lesão aguda. Inicialmente propôs-se que a origem do NGAL no rim seria o epitélio do túbulo proximal, mas hoje se sabe que o NGAL que aí aparece após lesão isquêmica provavelmente seja proveniente de filtração glomerular daquele que está na circulação e que foi sintetizado por outros tecidos orgânicos. Assim, parece que a alça de Henle e os ductos coletores são os locais de maior síntese de NGAL no rim (Soni et al., 2010). Esta proteína, portanto, constitui-se em biomarcador tanto para fazer diagnóstico precoce, como para predizer a gravidade de doenças, monitorar a terapêutica e predizer desfechos clínicos.

Em LRA em camundongos, o biomarcador NGAL foi facilmente detectado na urina após duas horas de isquemia. Nesse estudo, grupos de camundongos foram submetidos a cinco, 10 e 20 minutos de isquemia. Foi detectado NGAL urinário após seis horas nos camundongos submetidos a cinco minutos de isquemia e após quatro horas nos animais com 10 e 20 minutos de isquemia. Segundo os autores, o NGAL é biomarcador urinário muito sensível de lesão renal isquêmica e tóxica (Mishra et al., 2003).

D'Anna et al., 2010, avaliaram o comportamento do NGAL de modo prospectivo durante a gravidez normal e durante a gravidez complicada pela pré-eclâmpsia. Sessenta mulheres inscritas no estudo foram avaliadas quanto aos níveis séricos de NGAL em 9-11 semanas de gestação, em 24-26 semanas e no momento do parto. Trinta mulheres eram afetadas pela pré-eclâmpsia e 30 mulheres apresentavam-se com gestações sem complicações, e estas últimas formaram o grupo controle. Concentrações séricas de NGAL no grupo da pré-eclâmpsia foram mais altas em comparação com as do grupo controle, com diferenças significativas em cada trimestre. Os valores séricos de NGAL foram correlacionados positivamente com a pressão arterial sistólica e diastólica e com a proteinúria. Os níveis de NGAL no plasma foram superiores em pacientes hipertensas, quando comparados aos de mulheres normotensas, e correlacionaram-se diretamente com a pressão sanguínea.

Induzem a liberação do NGAL, condições de muito estresse, como inflamação, infecção, câncer, intoxicação, isquemia, lesão renal, cirurgia cardíaca (Xu et al., 1995; Nielsen et al., 1996; Carlson et al., 2002; Missiaglia et al., 2004; Mishra et al., 2003,

2005; Roudkenar et al., 2007; Bauer et al., 2008; Devarajan, 2008). Além disso, estudos mostram que a liberação do NGAL em linhas de células humanas (A459, MCF-7, HepG2) também é induzida por estresse oxidativo, citocinas e outros estímulos (Cowland et al., 2003; Fernandez et al., 2005; Roudkenar et al., 2007).

Muitos testes laboratoriais imunológicos foram desenvolvidos para detectar NGAL. Assim, foram identificadas várias de suas formas moleculares em urina obtida de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Foram observadas, por Cai et al., 2009, taxas alteradas de formas diméricas e monoméricas após essas cirurgias. A fonte dessas diferentes formas moleculares de NGAL e aquilo que elas podem refletir ainda não foram elucidados. Esses autores, nessa pesquisa, também identificaram muitas formas moleculares de NGAL na urina de pacientes com insuficiência renal aguda.

A forma monomérica e, em alguma quantidade, as heterodiméricas são as predominantemente produzidas pelas células epiteliais tubulares, enquanto que a forma dimérica parece que é proveniente dos neutrófilos. Entretanto, a forma monomérica também é produzida por neutrófilos (Cai et al., 2009).

Essas considerações são importantes desde que se pode confundir, por exemplo, diagnóstico de lesão renal em UTIs por causa de presença de neutrófilos na urina, em vigência de infecção do trato urinário, neutrófilos esses que podem liberar grandes quantidades de NGAL (Yilmaz et al., 2009).

Nesta presente pesquisa em parturientes hipertensas com e sem pré-eclâmpsia, o biomarcador NGAL foi encontrado em todos os grupos já em M1. Houve significância estatística na diferença dos valores de M1 e M2 - no pós-operatório (M2), todos os grupos apresentaram maiores valores de NGAL. O grupo Gpe+hac, entretanto, mostrou perfil diferente dos outros dois porque apresentava os maiores valores em M1, equivalentes ao triplo dos valores dos outros dois grupos. O grupo que se apresentou com maior valor em M2 foi o Gpe+hag. Ou seja, com a hipertensão arterial crônica pode-se ter comprometimento tubular renal em parturientes, principalmente se houver sobreposição de pré-eclâmpsia. Ao final da gestação, este fato se evidenciaria com produção de NGAL em maior quantidade que aquela obtida em parturientes com hag. Como no pós-operatório de parturientes do grupo Gpe+hag os resultados são os mais altos, infere-se que a pré-eclâmpsia contribuiria com a maior produção da proteína. O motivo recairia em estresse oxidativo? Outros estudos são necessários para que essas

evidências possam trazer esclarecimentos sobre esses resultados de pós-operatório de cesariana.

A maioria dos casos de insuficiência renal aguda em unidade intensiva é devida a necrose tubular aguda. Em necrose tubular aguda experimental, ocorre lesão tanto em segmentos tubulares proximais quanto distais, com lesão proximal dominando em modelo de lesão puramente isquêmica ou hipóxica (Lieberthal & Nigam, 1998). Contudo, o local e a extensão da lesão para cada um desses segmentos da parte externa da medula são menos certos em insuficiência renal aguda clínica. A detecção de proteínas (particularmente enzimas) liberadas de células tubulares danificadas tem sido útil para o estudo de lesão renal tanto aguda quanto crônica em várias situações clínicas e experimentais (Scherberich, 1990; Chew et al., 1993; Yakoob et al., 1994). Além da informação sobre o segmento da lesão tubular, a origem ultraestrutural da proteína (citoplasmática, lisossomal ou membranosa) provê informação sobre a natureza e extensão da lesão tubular. A maioria das enzimas na urina tubular é enzima da borda em escova, como é o caso da FA e da γ -GT (Scherberich, 1990; Chew et al., 1993). Maior excreção dessas enzimas implica que há lesão da membrana com borda em escova e perda da estrutura de microvilosidades. Perda de fração significativa da área de superfície de microvilos também leva à diminuição da reabsorção e aumento da excreção de proteínas (Guder & Hofman, 1992).

As enzimas liberadas devido à lesão de células tubulares têm sido avaliadas em diversos estudos como marcadores de disfunção renal aguda e crônica, não havendo, contudo, consenso quanto à sua utilidade em distinguir desfechos clínicos que se relacionem com a função renal (Sávary et al., 1996; Westhuyzen et al., 2003; Kuzniar et al., 2006; Endre & Westhuyzen, 2008). Houve expressão das enzimas FA e γ -GT em todos os grupos estudados, já em M1, porém não se observaram diferenças quanto aos valores das mesmas entre períodos do estudo e entre grupos. Com relação aos valores do produto das duas, entretanto, os grupos Gpe+hag e Gha mostraram valores mais altos que o grupo Gpe+hac já na chegada à sala de operação, mas tiveram diminuição dos valores 48 horas após anestesia e cirurgia, enquanto que o grupo Gpe+hac, com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica, não apresentou diferença significativa entre seus valores iniciais e os do pós-operatório. Ou seja, pode ser que a alteração renal dessas pacientes já tivesse ocorrido anteriormente, pela própria doença crônica das parturientes e que envolve agressão ao rim (Weir, 2011; Chen et al., 2012; Qian et al.,

2014). Mais uma vez, observa-se que a hipertensão arterial crônica influenciou os resultados de alteração tubular renal, quando em associação com pré-eclâmpsia.

A limitação deste estudo é a pequena amostra apresentada. A pré-eclâmpsia é condição clínica que necessita estudos futuros com melhor desenho para o pós-operatório devido à presença de muitos fatores de confusão. A anestesia subaracnoidea pode ter apresentado alguma proteção contra maior lesão renal. Há necessidade de futuras pesquisas para comprovações.

6 CONCLUSÃO

Para o período pós-operatório de cesariana de gestante com pré-eclâmpsia leve, a cistatina C e o NGAL não se mostraram biomarcadores livres de viés para o estudo da função renal. O RFG medido pela creatinina mostrou leve diminuição, compatível com o estresse do período perioperatório. Houve diminuição das enzimas da borda em escova nas gestantes hipertensas e naquelas com pré-eclâmpsia.

7 REFERÊNCIAS

Abu-Omar Y, Mussa S, Naik MJ, MacCarthy N, Standing S, Taggart DP. Evaluation of cystatin C as a marker of renal injury following on-pump and off-pump coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(5):893-8.

ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33. January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77(1):67-75.

Akbari A, Lepage N, Keely E, Clark HD, Jaffey J, MacKinnon M, Filler G. Cystatin-C and beta trace markers of renal function in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112(5):575-8.

Assali NS, Kaplan SA, Fomon SJ, Douglass RA. Renal function in toxemia of pregnancy; excretion of solutes and renal hemodynamics during osmotic diuresis in hydropenia. *J Clin Invest* 1953;32(1):44-51.

August P. Preeclampsia: A “nephrocentric” view. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20(3):280-6.

Bakris GL. Microalbuminuria: what is it? Why is it important? What should be done about it? *J Clin Hypertens* 2007;3(2):99-102.

Bauer M, Eickhoff JC, Gould MN, Mundhenke C, Maass N, Friedl A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a predictor of poor prognosis in human primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108(3):389-97.

Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* 2004;30(1):33-7.

Birnback DJ, Gatt SP, Datta S. *Textbook of Obstetric Anesthesia*. New York, Churchill Livingstone, 2000, p 543.

Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, Buemi M. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis* 2008;52(3):595-605.

Bottini PV, Afaz SH, Silveira S, Garlipp CR. Utilização da relação albumina/creatinina no diagnóstico de microalbuminúria. *J Bras Patol e Med Lab* 2005;41(2):99-103.

Brodie H, Malinow AM. Anesthetic management of preeclampsia/eclampsia. *Int J Obstet Anesth* 1998;8(2):110-24.

Cai LJ, Borowiec J, Xu SY, Han WY, Venge P. Assays of urine levels of HNL/NGAL in patients undergoing cardiac surgery and the impact of antibody configuration on their clinical performances. *Clin Chim Acta* 2009;403(1-2):121-5.

Carlson M, Raab Y, Sev eus L, Xu S, H allgren R, Venge P. Human neutrophil lipocalin is a unique marker of neutrophil inflammation in ulcerative colitis and proctitis. *Gut* 2002;50(4):501-6.

Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, Johnson A, Osorio F, Goldberg C, Moore LG, Dahms T, Schrier RW. Temporal relationships between hormonal and haemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1998;54(6):2056-63.

Cataldi L, Mussep M, Bertelli L, Ruzzante N, Fanos V, Plebani M. Cystatin C in healthy women at term pregnancy and in their infant newborns: relationship between maternal and neonatal serum levels and references values. *Am J Perinatol* 1999;16(6):287-95.

Chen N, Pan XX, Gu Y, Mao PJ, Ni ZH, Ding XQ, Zhang JH, Wang NS, Yuan WJ, Zhang JY. Analysis of early kidney damage in hospitalized patients with chronic kidney disease: a multicenter study. *Ren Fail* 2012;34(3):329-33.

Chew SL, Lins RL, Daelmans R, Nuyts GD, De Broe ME. Urinary enzymes in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8(6):507-11.

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.

Cornelis T, Odutayo A, Keunen J, Hladunewich M. The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011;31(1):4-14.

Cowland JB, Sorensen OE, Sehested M, Borregaard N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 beta, but not by TNFalpha. *J Immunol* 2003;171(12):6630-9.

D'Anna R, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Russo S, Recupero S, Bolignano D, Corrado F. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin serum evaluation through normal pregnancy and in pregnancies complicated by preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(2):275-8.

Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85(1):109-17.

Devarajan P. Proteomics for the investigation of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2008;160:1-16.

Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40(2):221-6.

Douglas KA, Redmond CW. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* 1994;309(6966):1395-400.

Dunlop W. Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88(1):1-9.

Dyer RA, Piercy JL, Reed AR, Lombard CJ, Schoeman LK, James MF. Hemodynamic changes associated with spinal anesthesia for cesarean delivery in severe preeclampsia. *Anesthesiology* 2008;108(5):802-11.

Ehrenthal DB, Jurkovitz C, Hoffman M, Jiang X, Weintraub WS. Prepregnancy body mass index as an independent risk factor for pregnancy-induced hypertension. *J Womens Health (Larchmt)* 2011;20(1):67-72.

Endre Z, Westhuyzen J. Early detection of acute kidney injury: Emerging new biomarkers. *Nephrology* 2008;13(2):91-8.

Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, Gerber HP, Kikkawa Y, Miner JH, Quaggin SE. Glomerular-specific alterations of VEGF-a expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003;111(5):707-16.

Fernandez CA, Yan L, Louis G, Yang J, Kutok JL, Moses MA. The matrix metalloproteinase-9/neutrophil gelatinase-associated lipocalin complex plays a role in breast tumor growth and is present in the urine of breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005;11(15):5390-5.

Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as marker of GFR – history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005;38(1):1-8.

Franceschini N, Qiu C, Barrow DA, Williams MA. Cystatin C and preeclampsia: a case control study. *Ren Fail* 2008;30(1):89-95.

Garovic VD, Wagner SJ, Petrovic LM, Gray CE, Hall P, Sugimoto H, Kalluri R, Grande JP. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia. *Nephrol Dial Transpl* 2007a;22(4):1136-43.

Garovic VD, Wagner SJ, Turner ST, Rosenthal DW, Watson WJ, Brost BC, Rose CH, Gavrilova L, Craigo P, Bailey KR, Achenbach J, Schiffer M, Grande JP. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007b;196(4):320.e321-320.e327.

Gestante de Alto Risco: Sistemas estaduais de referência hospitalar à gestante de alto risco / Ministério da saúde, secretaria executiva. – Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

Groesbeck D, Kottgen A, Parekh R, Selvin E, Schwartz GJ, Coresh J, Furth S. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1777-85.

Grubb AO. Cystatin C - properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem* 2002;35:63-99.

Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindström V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I; IFCC Working Group on Standardisation of Cystatin C (WG-SCC). First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(11):1619-21.

Guder WG, Hofmann W. Markers for the diagnosis and monitoring of renal tubular lesions. *Clin Nephrol* 1992;38(Suppl 1):S3-7.

Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, Haase M. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery - A prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009;37(2):553-60.

Harmoinen A, Lehtimäki T, Korpela M, Turjanmaa V, Saha H. Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin C, and glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) formulas. *Clin Chem* 2003;49(7):1223-5.

Harsem NK, Braekke K, Staff AC. Augmented oxidative stress as well as antioxidant capacity in maternal circulation in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128(1-2):209-15.

Herget-Rosenthal S, Poppen D, Hüsing J, Marggraf G, Pietruck F, Jakob HG, Philipp T, Kribben A. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004;50(3):552-8.

Hood DD, Curry R. Spinal versus epidural anesthesia for cesarean section in severely preeclamptic patients: A retrospective survey. *Anesthesiology* 1999;90(5):1276-82.

Jung K, Jung M. Cystatin C: a promising marker of glomerular filtration rate to replace creatinine. *Nephron* 1995;70(3):370-1.

Karacay O, Sepici-Dincel A, Karcaaltincaba D, Sahin D, Yalvaç S, Akyol M, Kandemir O, Altan N. A quantitative evaluation of total antioxidant status and oxidative stress markers in preeclampsia and gestational diabetic patients in 24-36 weeks of gestation. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;89(3):231-8.

Kazama JJ, Kutsuwada K, Ataka K, Maruyama H, Gejyo F. Serum cystatin C reliably detects renal dysfunction in patients with various renal diseases. *Nephron* 2002;91(1):13-20.

Koopmans CM, Bijlenga D, Aarnoudse JG, van Beek E, Bekedam DJ, van den Berg PP, Burggraaff JM, Birnie E, Bloemenkamp KW, Drogtróp AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, le Cessie S, van Loon AJ, Mol BW, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Spaanderman ME, Stigter RH, Willekes C, van Pampus MG. Induction of labour versus expectant monitoring in women with pregnancy induced hypertension or mild preeclampsia at term: the HYPITAT trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007;7:14.

Kristensen K, Lindstrom V, Schmidt C, Blirup-Jensen S, Grubb A, Wide-Swensson D, Strevens H. Temporal changes of the plasma levels of cystatin C, beta-trace protein, beta-2-microglobulin, urate and creatinine during pregnancy indicate continuous alterations in the renal filtration process. *Scand J Clin Lab Invest* 2007a;67(6):612-8.

Kristensen K, Wide-Swensson D, Schmidt C, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Strevens H, Grubb A. Cystatin C, beta-2-microglobulin and beta-trace protein in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007b;86(8):921-6.

Krutzén E, Olofsson P, Bäck SE, Nilsson-Ehle P. Glomerular filtration rate in pregnancy: a study in normal subjects and in patients with hypertension, preeclampsia and diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 1992;52(5):387-92.

Kuzniar J, Marchewka Z, Krasnowski R, Boratyńska M, Długosz A, Klinger M. Enzymuria and low molecular weight protein excretion as the differentiating marker of complications in the early post kidney transplantation period. *Int Urol Nephrol* 2006;38(3-4):753-8.

Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994;40(10):1921-6.

Lafayette RA, Druzin M, Sibley R, Derby G, Malik T, Huie P, Polhemus C, Deen WM, Myers BD. Nature of glomerular dysfunction in pre-eclampsia. *Kidney Int* 1998;54(4):1240-9.

Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in ml/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64(1):25-30.

Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, Schmidlin D. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med* 2008;36(4):1129-37.

Laterza O, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48(5):699-707.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12. Erratum in: *Ann Intern Med* 2011;155(6):408.

Lieberthal W, Nigam SK. Acute renal failure. I. Relative importance of proximal vs. distal tubular injury. *Am J Physiol* 1998;275(5 Pt 2):F623-31.

Marwyne MN, Loo CY, Halim AG, Norella K, Sulaiman T, Zaleha MI. Estimation of glomerular filtration rate using serum cystatin C in overweight and obese subjects. *Med J Malaysia* 2011;66(4):313-7.

Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(10):2534-43.

Missiaglia E, Blaveri E, Terris B, Wang YH, Costello E, Neoptolemos JP, Crnogorac-Jurcevic T, Lemoine NR. Analysis of gene expression in cancer cell lines identifies candidate markers for pancreatic tumorigenesis and metastasis. *Int J Cancer* 2004;112(1):100-12.

Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, Frøland A, Hansen KW, Nielsen S, Pedersen MM. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995;18(4):572-81.

Moodley J, Gangaram R, Khanyile R, Ojwang PJ. Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in Hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2004;23(3):309-17.

Moran P, Baylis PH, Lindheimer MD, Davison JM. Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(3):648-52.

Moran P, Lindheimer MD, Davison JM. The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004;24(6):588-95.

Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4342.

National High Blood Pressure Education Program Working Group: report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(5 Pt 1):1689-712.

Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, Timshel S, Sehested M, Kjeldsen L. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut* 1996;38(3):414-20.

Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47(1):312-8.

Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2008;23(12):2151-7.

Norlund L, Fex G, Lanke J, Von Schenck H, Nilsson JE, Leksell H, Grubb A. Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum beta 2-microglobulin/cystatin C-ratio. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57(6):463-70.

Oddoze C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2001;38(2):310-6.

Pettit F, Brown MA. The management of pre-eclampsia: what we think we know. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;160(1):6-12.

Polsani S, Phipps E, Jim B. Emerging New Biomarkers of Preeclampsia. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20(3):271-9.

Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38(10):1933-53.

Pögue U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Prediction of glomerular filtration rate in renal transplant recipients: cystatin C or Modification of Diet in Renal Disease equation? *Clin Transplant* 2006;20(2):200-5.

Polley LS. Anesthetic management of hypertension in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46(3):688-99.

Qian Y, Ren H, Wang ZH, Li X, Chen XN, Chen N. Staging and risk factors of chronic kidney disease of outpatients in Shanghai. *Ren Fail* 2014;36(7):1018-22.

Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58(7):585-92.

Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1):S1-S22.

Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children - a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007;40(5-6):383-91.

Roudkenar MH, Kuwahara Y, Baba T, Roushandeh AM, Ebishima S, Abe S, Ohkubo Y, Fukumoto M. Oxidative stress induced lipocalin 2 gene expression: Addressing its expression under the harmful conditions. *J Radiat Res* 2007;48(1):39-44.

Salgado JV, Neves FA, Bastos AK, França AK, Brito DJ, Santos EM, Salgado Filho N. Monitoring renal function: measured and estimated glomerular filtration rates - a review. *Braz J Med Biol Res* 2010;43(6):528-36.

Santos AC, Birnbach DJ. Spinal anesthesia in the parturient with severe preeclampsia: time for reconsideration. *Anesth Analg* 2003;97(3):621-2.

Santos AC, Birnbach DJ. Spinal anesthesia for cesarean delivery in severely preeclamptic women: Don't throw out the baby with the bathwater! *Anesth Analg* 2005;101(3):859-61.

Sáváry E, Borka P, Sulyok B, Péter A, Vass Z, Rákóczy G, Selmeçi L, Takács L, Járny J, Perner F. Diagnostic value of urinary enzyme determination in renal transplantation. *Transpl Int* 1996;9Suppl 1:S68-72.

Scherberich JE. Urinary proteins of tubular origin: Basic immunological and clinical aspects. *Am J Nephrol* 1990;10(Suppl 1):43-51.

Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth* 2005;95(1):20-32.

Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102(1):181-92.

Sibai BM, Frangieh A. Maternal adaptation to pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995;7(6):420-6.

Son GH, Kwon JY, Lee S, Park J, Kim YJ, Yun B, Park JH. Comparison of serum and urinary nephrin levels between normal pregnancies and severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;166(2):139-44.

Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P, de Cal M, Corradi V, Virzi G, Ronco C. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol* 2010;42(1):141-50.

Spargo BH, McCartney C, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *Arch Pathol* 1959;13:593-9.

Stevens H, Wide-Swensson D, Grubb A, Hansen A, Horn T, Ingemarsson I, Larsen S, Nyengaard JR, Torffvit O, Willner J, Olsen S. Serum cystatin C reflects glomerular endotheliosis in normal, hypertensive and pre-eclamptic pregnancies. *BJOG* 2003;110(9):825-30.

Stevens H, Wide-Swensson D, Grubb A. Serum cystatin C is a better marker for preeclampsia than serum creatinine or serum urate. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61(7):575-80.

Stevens H, Wide-Swensson D, Torffvit O, Grubb A. Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in pregnant and non-pregnant women. Indications of altered filtration process in pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62(2):141-7.

Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, Cosgrove D, Kieran M, Sudhakar A, Kalluri R. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sflt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem* 2003;278(150):12605-8.

Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56(5):409-14.

Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, Bossung V, Noack S, Schaarschmidt W, Jank A, Kribs A, Cornely OA, Kreyssig C, Hemphill L, Rigby AC, Khedkar S, Lindner TH, Mallmann P, Stepan H, Karumanchi SA, Benzing T. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation* 2011;124(8):940-50.

Town MH, Gehm S, Hammer B, Ziegenhorn J. A sensitive colorimetric method for the enzymatic determination of uric acid. *J Clin Chem Clin Biochem* 1985;23:591.

Vinge E, Lindergard B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59(8):587-92.

Xu SY, Pauksen K, Venge P. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55(2):125-31.

Wang QP, Gu JW, Zhan XH, Li H, Luo XH. Assessment of glomerular filtration rate by serum cystatin C in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Clin Biochem* 2009;46(Pt 6):495-500.

Wang Y, Zhao S, Loyd S, Groome LJ. Increased urinary excretion of nephrin, podocalyxin, and betaig-h3 in women with preeclampsia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302(9):F1084-9.

Weir MR. Recognizing the link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Am J Manag Care* 2011;17 Suppl 15:S396-402.

Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(3):543-51.

Wikström AK, Nash P, Eriksson UJ, Olovsson MH. Evidence of increased oxidative stress and a change in the plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 to PAI-2 ratio in early onset but not late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(6):597.e1-8.

Yalcin S, Ulas T, Eren MA, Aydogan H, Camuzcuoglu A, Kucuk A, Yuce HH, Demir ME, Vural M, Aksoy N. Relationship between oxidative stress parameters and cystatin C levels in patients with severe preeclampsia. *Medicina (Kaunas)* 2013;49(3):118-23.

Yang, JM, Yang YC, Wang KG. Central and peripheral hemodynamics in severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75(2):120-6.

Yaqoob M, McClelland P, Patrick AW, Stevenson A, Mason H, White MC, Bell GM. Evidence of oxidant injury and tubular damage in early diabetic nephropathy. *Q J Med* 1994;87(10):601-7.

Yilmaz A, Sevketoglu E, Gedikbasi A, Karyagar S, Kiyak A, Mulazimoglu M, Aydogan G, Ozpacaci T, Hatipoglu S. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol* 2009;24(12):2387-92.