

ELAINE GOMES DA SILVA

**Bioimpedância na gravidez: Resistência e Reactância
de gestantes com Pré-Eclampsia**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia e Mastologia- Área de concentração em Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP, para obtenção do título de Mestre.

**Orientador: Prof. Adjunto José Carlos
Peraçoli**

**Co-orientador: Profa Dra Maria Antonieta
B. L. Carvalhaes**

Botucatu – SP

2008

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Silva, Elaine Gomes da.

Bioimpedância na gravidez: resistência e reatância de gestantes com pré-eclâmpsia / Elaine Gomes da Silva - Botucatu : [s.n.], 2008.

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2008.

Orientador: Prof. Adj. José Carlos Peraçoli.

Co-orientador: Prof^a. Dr^a. Maria Antonieta B. L. Carvalhaes

Assunto CAPES: 40101150

1. Ginecologia. 2. Obstetrícia. Pré-eclâmpsia.

CDD 618.1

Palavras chave: Bioimpedância; Gravidez; Pré-eclâmpsia.

DEDICATÓRIAS

Aos meus pais Nazionel e Maria

Por acreditarem e investirem nos meus sonhos, por vibrarem a cada vitória, incentivarem para nunca desistirmos de lutar e acreditar em nossos sonhos.

Ao meu amor eterno.... *Humberto*

O futuro pertence ainda mais aos corações do que aos espíritos. Amar é a única coisa que pode ocupar a eternidade. Ao infinito é necessário o inesgotável.

Os Miseráveis de Vitor Hugo

Aos meus irmãos: Erica, Edinéia e Erasmo e cunhados Valéria e Daniel

Se você quiser alguém em quem confiar, confie em si mesmo, quem acredita sempre alcança.

Mais uma vez de Renato Russo

A Deus

Pela realização de mais um sonho!

Pela força e luz que orienta o nosso saber e por se fazer presente em todos os momentos de minha vida, propiciando-me saúde para desfrutar das coisas boas e perseverança para enfrentar as dificuldades.

Aos meus amigos Patrícia, Rodrigo, Betânia e Maria

Pelo incentivo e amizade.

Às vezes a distância e a ausência tornam a amizade e o amor

mais doces e mais profundos.

James Howell

Aos Sadayuki, Amélia, Alexandre, Sandra, Marcelo e Akemi

Pelo incentivo, apoio e respeito.

À UNESP e a CAPES

Pelo suporte estrutural e financeiro para a realização desta pesquisa.

Aos funcionários do Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela atenção em especial ao José Eduardo Correntes e ao Adriano Dias pela colaboração sempre calorosa e prestativa do delineamento às análises estatística deste trabalho.

Aos docentes da Obstetrícia que se interessaram e colaboraram com este e outros trabalhos, com respeito e disponibilidade.

Aos colegas de pós-graduação, em especial a Evelise Guimarães pela divisão das tarefas, das angústias as conquistas e pelo convívio constante.

Às funcionárias da secretaria do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, por toda colaboração necessária.

Aos funcionários e médicos residentes da Maternidade e do ambulatório do Hospital das Clínicas de Botucatu que auxiliaram nas informações e viabilizaram este trabalho.

**Aos funcionários da seção de Pós-Graduação
Pela presteza e resolutividade nos momentos necessários,
em especial a Regina Spadin.**

**Aos funcionários da Biblioteca da UNESP de Botucatu
Pela confecção da ficha catalográfica, revisão das referências
bibliográficas,
mostrando-se sempre prestativos e eficientes, em especial a Meire.**

Ao Professor Luis Carlos Giarola e a Estela Barim que disponibilizaram o aparelho de bioimpedância utilizado neste estudo.

**Às minhas estagiárias,
Horizonte do meu olhar, esperança das minhas respostas.**

Aos meus colegas do Hospital Escola de São Carlos que me apoiaram e estimularam nesta fase final do trabalho.

**Às gestantes desse estudo,
Que de prestativa e colaborativa permitiram e envolveram-se neste trabalho.**

Agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização da pesquisa.

Agradecimentos especiais

Toda a minha admiração e meu respeito!

Ao mestre Professor Dr José Carlos Peraçoli

**Pela oportunidade, pelos constantes ensinamentos, oferecendo-me o
brilhantismo do seu trabalho com paciência e disponibilidade, da busca
dos recursos, a orientação da pesquisa e elaboração da dissertação.**

À professora Dra. Maria Antonieta Carvalhaes

**Por toda a ajuda e transmissão de seus conhecimentos. Por saber
elogiar e corrigir nas horas certas. Pela dedicação e tempo
disponibilizados.**

Por me conduzir tão bem no mundo da pesquisa

Aprendi como se anda e que de nada serve correr se o solo é movediça;

***Aprendi que, muitas vezes, é com o mínimo, e dele extrair tudo, que se
alcança o máximo;***

***Aprendi que ao tentar responder todas as perguntas ao mesmo tempo
na verdade se criam mais dúvidas;***

Aprendi o caminho para me tornar um buscador da verdade.

Epígrafe

"A sabedoria não nos é dada. É preciso descobri-la por nós mesmos, depois de uma viagem que ninguém nos pode poupar ou fazer por nós".

Marcel Proust (1871-1922)

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	9
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	11
RESUMO	13
ABSTRACT	15
INTRODUÇÃO	18
CASUÍSTICA E MÉTODOS	22
Local da Pesquisa	22
Cálculo do tamanho amostral	22
Casuística	22
Coleta de Dados	24
Avaliação antropométrica:	25
Avaliação por bioimpedância:	26
Características gerais e bioquímicas	27
Análise Estatística	28
Apectos Éticos	28
RESULTADOS	30
DISCUSSÃO	36
CONCLUSÕES	42
REFERÊNCIAS*	44

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma de seleção e de inclusão das gestantes avaliadas no estudo

Figura 2 – Posicionamento dos eletrodos de bioimpedância

Figura 3 - Valores médios de Resistência (ohms) nos grupos de gestantes controle (C) e com pré-eclampsia (PE) ajustados para o Índice de Massa Corporal pré-gestacional

Figura 4 – Valores médios de Reactância (ohms) nos grupos de gestantes controle (C) e com pré-eclampsia (PE)

Figura 5 – Valores médios do Índice de bioimpedância (cm²/ohms) nos grupos de gestantes controle (C) e com pré-eclampsia (PE)

Figura 6 – Médias e desvios padrão de água total corrigida para a gestação (ACTcor), água corporal total (ACT), água extracelular (AEC) e água intracelular (AIC) obtidas pela bioimpedância em grupos de gestantes controle (C) e gestantes portadoras de pré-eclâmpsia (PE).

Figura 7 – Médias e desvios padrão de valores relativos da água total corrigida para a gestação (ACTcor), água corporal total (ACT), água extracelular (AEC) e água intracelular (AIC) obtidas pela bioimpedância em grupos de gestantes controle (C) e gestantes portadoras de pré-eclâmpsia (PE).

Figura 8 – Dispersão dos valores de resistência e reactância entre os grupos pré-eclâmpsia (PE) e Controle (C).

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Médias e desvios padrão dos dados antropométricos e dos valores bioquímicos de gestantes controle e de gestantes com pré-eclâmpsia.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

ACT: gua corporal total

ACTcor: gua corporal total corrigida para a gestação

BIA: bioimpedância

R: resistência

Rc: reactância

TBW: total body water

TBWcor: corrected total body water

ECW: extracellular water

ICW: intracellular water

**HC-FMB- UNESP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
da Universidade Estadual Paulista**

AIC: gua intracelular

AEC: gua extracelular

PE: gestantes do grupo pré-eclâmpsia

C: gestantes do grupo controle

IMC: ndice de massa corporal

CA: circunferência abdominal

RESUMO

O organismo materno sofre intensas adaptações para o desenvolvimento adequado do feto. Entretanto, essas adaptações podem ocorrer de forma inadequada e predispor ao desenvolvimento de patologias na gravidez. Dentre estas destaca-se a pré-eclâmpsia, decorrente da má-adaptação circulatória, na qual observa-se expansão volumétrica inadequada. A água corporal total (ACT) está estritamente relacionada com o volume plasmático e a bioimpedância (BIA), como técnica indireta de avaliação das medidas de água corporal, pode ser utilizada para avaliar a variação gravídica do mesmo. A BIA fornece diretamente valores de resistência e reactância que avaliam indiretamente a composição dos compartimentos corporais. Esta avaliação pode ser método eficaz na determinação do grau de comprometimento do organismo materno pelo processo da pré-eclâmpsia, visto que a avaliação dos níveis de ACT durante a gravidez pode fornecer informações sobre a qualidade dessa adaptação. O presente estudo foi proposto com o objetivo de analisar os parâmetros diretos (resistência e reactância) e indiretos (água corporal total, intra e extracelular) da BIA, em gestantes portadoras de pré-eclâmpsia, comparando-os com os resultados obtidos em pacientes normais. Os dados foram ajustados para as covariáveis idade gestacional, idade materna e índice de massa corporal pré-gestacional. Foram analisadas as covariâncias (ANCOVA) e aplicado o teste de Tuckey e para as variáveis independentes sem influencia das covariáveis foi aplicado o teste T. O valor de significância adotado foi de 5%. Avaliou-se 51 gestantes controle (grupo C) e 65 gestantes com pre-eclâmpsia (grupo PE) do HC-FMB- UNESP. O grupo PE apresentou menores valores de R (448Ω v 542Ω), R_c (40Ω v 53Ω) e AIC (49,45% v 51%) quando comparados com o grupo C. O grupo PE apresentou maiores valores de ACT (49% v 47%), ACTcor (41,6% v 34%), AEC (50% v 47%). Conclui-se que existem diferenças entre os grupos tanto para os parâmetros diretos, como para os indiretos. Embora os segundos sejam melhores para ilustrarem os processos fisio-patológicos, auxiliando na compreensão dos mecanismos envolvidos na pré-eclâmpsia, os primeiros, de mais fácil obtenção, foram suficientes e podem ser úteis na atenção a mulheres com alto risco de pré-eclâmpsia.

palavras-chave: bioimpedância, pre-eclâmpsia, gravidez.

ABSTRACT

The maternal body undergoes significant adaptations to ensure adequate fetal development. However, inadequate adaptations play a leading role in the development of obstetrics disorders. Among these, the most important is preeclampsia, which may result from circulatory maladaptation. Nonetheless, total body water is closely related to plasma volume and bioimpedance (BIA), as an indirect method to measure body water, may be useful for the assessment of variations in plasma volume during pregnancy. BIA directly measures resistance and reactance values, which indirectly evaluate body compartments. Thus, this technique may effectively determine the level of maternal body involvement in preeclampsia, given that the measurement of total body water during pregnancy can provide information about the quality of this adaptation. This study aimed at comparing resistance, reactance, total body water, intra- and extracellular water between primigravidas diagnosed with preeclampsia and normal primigravidas at the third trimester of gestation. Outcome variables between groups were compared by ANCOVA with gestational age, maternal age and pre-gestational body mass index considered as confounding variables. Independent outcome variables between groups were compared by the t test of Student at a significance level of 0.05. Fifty-one control pregnant women (group C) and 65 pregnant women with preeclampsia (group PE) from Botucatu Medical School Hospital were submitted to the bioimpedance test (BIA). Data collected included resistance and reactance, total body water (TBW), pregnancy-corrected body water (TBWcor), extracellular water (ECW) and intracellular water (ICW). When compared to controls, PE values of resistance (448Ω v 542Ω) and reactance (40Ω v 53Ω) were smaller; TBW (49% v 47%), TBWcor (41,6% v 34%), ECW (50% v 47%) were higher; and ICW (49,45% v 51%) was smaller. In conclusion, PE showed smaller resistance, reactance and ICW values and higher TBW, PBWcor and ECW. It can be concluded there are differences among the groups as to the direct parameters and also as to the indirect ones. Although the second ones were the best to illustrate the physiopathological process, helping in understanding the involved mechanisms of preeclampsia, the first ones, obtained in an easier way were enough and can be useful for care of the women with preeclampsia .

Key-words: bioelectrical impedance, preeclampsia, pregnancy.

INTRODUÇÃO

Durante a gravidez a composição do organismo da mulher sofre intensas mudanças adaptativas ⁽¹⁾, dentre as quais destaca-se o aumento do peso corporal. O ganho de peso não é consequência somente da deposição de gordura e outros tecidos maternos e fetais, mas também devido ao aumento da quantidade de água corporal ^(2, 3). Entretanto, peso corporal, massa gorda, massa livre de gordura e água corporal alteram-se de maneira distinta e seus efeitos no resultado materno e perinatal despertam grande interesse ⁽¹⁾.

Estudos da composição corporal em grávidas fornecem importantes informações ao descreverem a contribuição de cada compartimento no peso corporal total, ampliando a compreensão das alterações fisiológicas próprias deste período ⁽⁴⁾. Esses componentes incluem o concepto e outros componentes (placenta, membranas amnióticas, líquido amniótico), útero, mamas, água corporal total, água intracelular e água extracelular. A contribuição relativa de cada componente no ganho de peso das gestantes em situação normal e em condições patológicas ainda não é conhecida perfeitamente, justificando a condução de novos estudos.

Um dos métodos utilizados para estimar a composição corporal é a bioimpedância. Este é um método de fácil aplicação, rápido, não invasivo e útil para avaliar adaptações hemodinâmicas e de composição corporal, de forma simples e reprodutiva. É crescente o interesse na compreensão da aplicabilidade e contribuição da bioimpedância na gravidez, ressaltando-se que já foi demonstrada a relação entre índices da bioimpedância e o peso ao nascer ⁽⁵⁾.

A técnica da bioimpedância consiste na medida da resistência a passagem de uma corrente elétrica de 800 microampéres e frequência de 50 quilohertz. A resistência ao fluxo da corrente elétrica apresentada pelas substâncias corporais, depende da sua condutividade. Os compartimentos supercondutores, como os tecidos sem gordura (magros), contêm grandes quantidades de água e eletrólitos, portanto, são facilitadores da condução elétrica. Por outro lado, gordura e ossos são maus condutores e assim, oferecem grande resistência à corrente elétrica ^(6, 7).

Para a determinação da composição dos compartimentos corporais são necessários, além da medida da resistência e da reactância, informações como idade, sexo, peso, altura e devem ser aplicados em fórmulas ou *softwares*

específicos. Assim, pela bioimpedância, estimam-se água corporal total, água dos compartimentos intra e extracelular, gordura corporal total e massa magra ⁽⁶⁾.

Os parâmetros resistência e reactância já permitem informações sobre a composição corporal. A reactância é a resistência capacitiva, isto é, a oposição ao fluxo da corrente elétrica causada pela capacitância. O capacitor consiste de duas ou mais placas, separadas por material isolante não condutivo, sendo utilizado para armazenar carga elétrica. Está representado no corpo humano pelas membranas celulares, constituídas de uma camada de lipídeos não condutora situada entre duas camadas condutoras de proteínas. Portanto, a reactância é um indicador da quantidade de massa intracelular e da massa celular corporal ⁽⁸⁾

A reactância aumenta progressivamente durante a gravidez normal e é proporcional ao ganho de peso materno, mostrando que também a deposição de massa gorda, e não somente a retenção de fluídos, é responsável pelo mesmo. Assim, a reactância seria também um parâmetro para indicar massa gorda ⁽⁹⁾.

Por outro lado, a diminuição progressiva da resistência, já relatada em gestantes, demonstra indiretamente a expansão da água corporal total e da água extracelular verificada entre o início da segunda metade da gestação e o termo ⁽¹⁾.

Embora a bioimpedância avalie indiretamente os compartimentos corporais, estudos demonstram forte correlação entre a estimativa da composição corporal obtida através da técnica de diluição de isótopos e os índices de bioimpedância ⁽¹⁰⁻¹²⁾. Outros estudos já validaram este método para estimar a água corporal total em crianças, adultos e gestantes ^(6, 10, 13). Segundo Lukaski ⁽¹¹⁾, com as medidas de resistência (impedância) e reactância corporal, e sua interpretação por meio de equações adequadas, é possível rapidamente fornecer o perfil dos principais componentes energéticos e hídricos do organismo da gestante.

Estudos avaliaram, através da bioimpedância, mudanças da água corporal total e composição corporal ao comparar os períodos pré-gravídico, gravídico e pós-parto ^(5, 11). Mardones-Santander ⁽¹⁴⁾ descreveu a associação positiva, em condições normais, entre a água corporal total e o volume plasmático no termo da gestação ⁽⁵⁾. Segundo Davison ⁽¹⁵⁾, durante a gestação, a retenção de líquido é progressiva e decorrente do aumento da água corporal total e do volume plasmático.

Na gravidez normal ocorre aumento significativo da água corporal total e da água extracelular, especialmente nos dois últimos trimestres de gravidez ^(1, 5, 11). A água intracelular também sofre mudanças, atingindo valor máximo no final do terceiro trimestre. Estas alterações podem ser explicadas pela retenção de água por alguns tecidos (mamas e pele inferior) para garantir o correto desenvolvimento do trabalho de parto, parto e puerpério ⁽¹⁾.

Assim, ressalta-se a importância de avaliar os níveis de água corporal total durante a gravidez para obter importantes informações sobre a qualidade da adaptação do organismo materno. Como a água corporal total está estritamente relacionada com o volume plasmático, a bioimpedância, como técnica indireta de avaliar as medidas de água corporal, pode ser útil na avaliação da variação gravídica do volume plasmático, ressaltando-se aqui sua relevância na prática clínica.

Neste sentido, Morita ⁽¹⁶⁾ sugere que a aplicação da bioimpedância durante a gravidez permite a detecção precoce da retenção anormal de água, antes do seu diagnóstico pelo exame clínico. Estudos de Valensise ^(17, 18) mostraram ser inadequado o aumento da água extracelular e da intracelular em mulheres que desenvolveram hipertensão gestacional e que a nifedipina restabelece a quantidade de água corporal total em pacientes afetadas pela hipertensão gestacional.

Poucos estudos aplicaram a bioimpedância em gestantes com pré-eclâmpsia, patologia responsável por uma das principais causas de mortalidade materna no Brasil. ⁽¹⁹⁾. São desconhecidos os valores diretos de resistência e reactância nesta situação patológica, conhecimento que poderia contribuir com o entendimento da fisiopatologia deste grave problema de saúde materna.

O presente estudo teve como objetivo aplicar a técnica da bioimpedância em gestantes com pré-eclâmpsia para medir os parâmetros diretos resistência e reactância, estimar a água corporal total, intra e extracelular, em termos relativos e absolutos, e comparar estes parâmetros com os de gestantes saudáveis.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Local da Pesquisa

A pesquisa foi conduzida no Serviço de Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (HC/FMB).

Desenho do Estudo

Foi realizado estudo transversal para comparar dados de bioimpedância entre gestantes portadoras de pré-eclâmpsia e gestantes saudáveis.

Cálculo do tamanho amostral

Considerando uma diferença de 5% entre as médias da impedância do primeiro trimestre ($588,5 \pm 83,8$ ohm) e a do terceiro trimestre ($532,2 \pm 68,4$ ohm) de gestantes saudáveis (17), foi calculado um tamanho amostral mínimo de 45 pacientes para se identificar as diferenças de valores da bioimpedância entre as gestantes saudáveis e as portadoras de pré-eclâmpsia, com significância de 5% ($\alpha=0,05$) e poder de 80% ($\beta=0,20$). Estimando uma perda de 20% das pacientes, o tamanho mínimo amostral a ser considerado foi então de 54 pacientes.

Casuística

A casuística foi composta de gestantes internadas na Maternidade do HC/FMB com diagnóstico de pré-eclâmpsia e gestantes saudáveis atendidas no ambulatório de Pré-natal do HC/FMB no período de março de 2006 a julho de 2007.

Foram considerados critérios de inclusão:

- **Grupo estudo (PE):** ser primigesta, portadora de pré-eclâmpsia e com idade gestacional superior a 28 semanas de gestação

O diagnóstico de pré-eclâmpsia foi definido pela presença, após a 20^a semana de gestação, de pressão arterial de pelo menos 140 x 90mmHg e proteinúria maior ou igual a 300mg em urina de 24 horas ⁽²⁰⁾.

- **Grupo controle (C):** ser primigesta saudável, sem complicações clínicas ou obstétricas e com idade gestacional superior a 28 semanas

Foram excluídas gestantes que apresentaram as seguintes condições:

- Gravidez múltipla e outras complicações clínicas pré-existentes ou desenvolvidas e/ou diagnosticadas durante a gestação (hipertensão arterial crônica, diabetes, cardiopatias, insuficiência renal).
- Usuárias de Drogas e/ou Álcool
- Gestantes em uso de medicação diurética
- Gestantes que tiveram a resolução da gestação em outros serviços

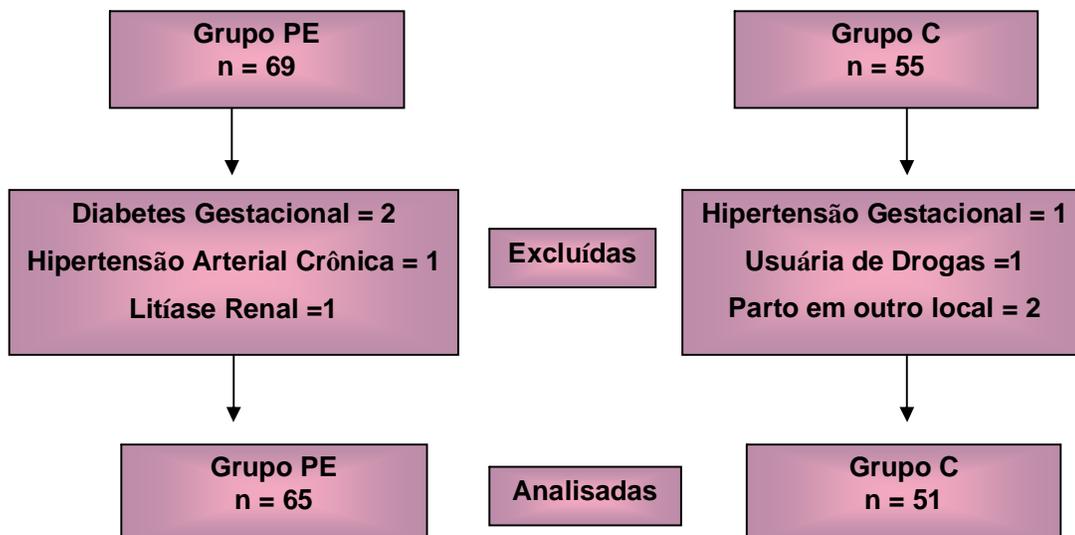


Figura 1 – Fluxograma de seleção e de inclusão das gestantes avaliadas no estudo

Coleta de Dados

As gestantes foram informadas sobre a pesquisa e convidadas a participar da mesma. As concordantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido em duas vias, uma para a gestante e outra para o pesquisador (ANEXO 1). Todas as gestantes elegíveis e concordantes com a pesquisa foram avaliadas somente pelo pesquisador previamente treinado para esta técnica

Avaliação antropométrica: realizada segundo os critérios de Lohman et al ⁽²¹⁾

Foram avaliados peso pré-gestacional (kg), peso atual (kg), altura (m), índice de massa corporal (kg/m^2) pré-gestacional e atual, ganho de peso total (kg), ganho de peso semanal (kg/semana) e circunferência abdominal (cm).

- Peso pré-gestacional - foi utilizado o peso referido pela própria gestante, identificado como aquele mais próximo do início da gravidez.

- Peso atual - mensurado na sala de pré-consulta do pré-natal, em balança eletrônica tipo plataforma, com capacidade de 150 kg e precisão de 100g, da marca Filizola®, em local firme e superfície plana, com a gestante vestindo roupa leve ou do próprio hospital e sem calçados.

- Ganho de peso semanal (kg/sem) - calculado através da diferença entre o peso atual e o pré-gestacional, dividido pela idade gestacional em semanas.

- Estatura - foi aferida em estadiômetro acoplado a própria balança, em superfície vertical.

- Índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional - foi obtido pela relação peso pré-gestacional em quilogramas dividido pela estatura elevada ao quadrado. A classificação seguiu os critérios do IOM ⁽²²⁾: baixo peso ($<19,8 \text{ Kg}/\text{m}^2$), eutrofia (entre $19,8$ e $26 \text{ Kg}/\text{m}^2$), sobrepeso (entre 26 e $29 \text{ Kg}/\text{m}^2$) e obesidade ($>29 \text{ Kg}/\text{m}^2$).

- Índice de massa corporal (IMC) atual - foi obtido pela relação peso atual em quilogramas dividido pela estatura elevada ao quadrado

- Circunferência abdominal (CA) - foi aferida na altura da cicatriz umbilical com a gestante na posição em pé.

Avaliação por bioimpedância:

As gestantes ambulatoriais foram informadas sobre o preparo do exame em consulta anterior ao dia do exame e as internadas um dia antes da realização do mesmo. Foram orientadas a consumir dieta usual, ingerir pelo menos 4 copos de água, não realizar atividade física extenuante no dia anterior, e no dia do teste vestir roupas leves, fazer jejum de pelo menos duas horas e esvaziar a bexiga imediatamente antes do mesmo.

Para realizar o exame as gestantes foram posicionadas em decúbito dorsal horizontal, com os braços e pernas afastadas do tronco. Eletrodos foram fixados, dois a dois, no dorso das mãos e dos pés.

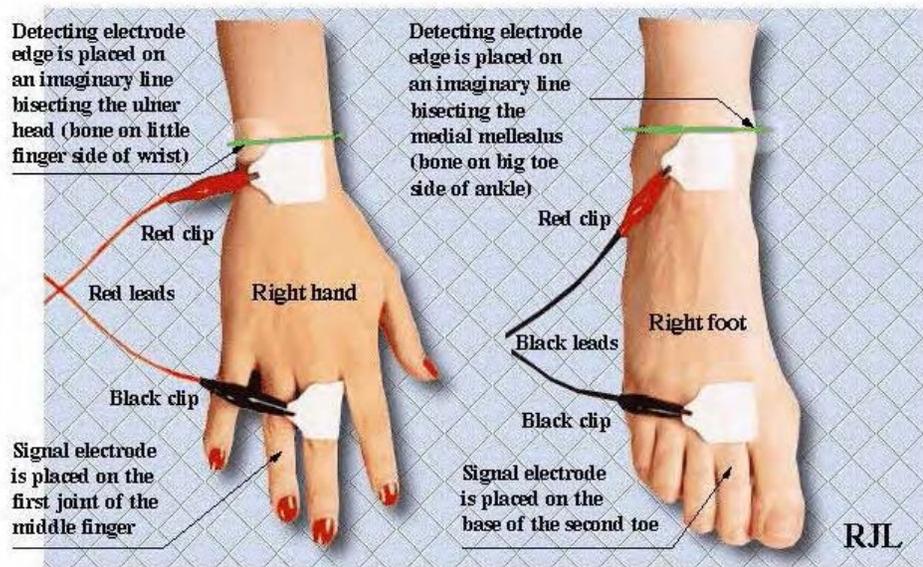


Figura 2 – Posicionamento dos eletrodos de bioimpedância

Foram determinados valores de resistência (ohms) e de reactância (ohms).

Índice de Bioimpedância(cm²/ohms): obtido pelo cálculo da razão da estatura ao quadrado sobre a resistência.

Água corporal corrigida para gestação (l e %) foi estimada através de fórmula ajustada descrita abaixo ⁽¹¹⁾:

$$\begin{aligned} \text{Água total corrigida para gravidez} = & 0,7 (\text{altura}^2/\text{resistência}) + 0,051 \\ & (\text{circunferência abdominal}) - 0,069 (\text{peso}) - 0,029 (\text{reactância}) - 0,043 \\ & (\text{hematócrito}) + 2,833 \end{aligned}$$

Os demais compartimentos de água corporal total (l e %), água extracelular (l e %) e água intracelular (l e %) foram quantificados pelo programa FLUIDS (RJL Systems, Clinton Township, MI, EUA) ®.

Características gerais e bioquímicas

- Idade cronológica em anos: determinada pela data de nascimento e o dia da avaliação.
- Idade Gestacional – calculada pela data da última menstruação e confirmada pela ultrassonografia.
- Hematócrito e hemoglobina – foram determinados por contador automático Pentra 120 Retic da ABX-Horiba.
- Proteínas Totais e Albumina: foram determinadas no soro através do método colorimétrico no aparelho Johnson® modelo Vitros 950.
- Proteinúria de 24 horas: quantificada pelo método colorimétrico no aparelho Johnson® modelo Vitros 950. Quando < 2g foi considerada leve e ≥2g considerada grave ⁽²⁰⁾.

Análise Estatística

Os dados foram inseridos em planilha do Excel 2003 e analisados com auxílio do programa SAS *for windows*, v. 9.1. Na comparação entre as gestantes com PE e as gestantes C foram testadas a influência de alguns parâmetros: idade gestacional, IMC pré-gestacional e idade materna. Aqueles que apresentaram efeito significativo foram considerados como co-variáveis e incluídos nas análises destinadas a detectar diferenças entre os grupos. Realizou-se, assim, análise da covariância (ANCOVA), aplicando-se o teste de Tukey para as comparações entre os grupos. No caso de comparações entre grupos sem considerar as co-variáveis, foi realizado o teste T para duas amostras independentes. O nível de significância adotado foi de 5%.

Apectos Éticos

O Estudo teve parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP em dezembro de 2005, OF: 450/2005 – CEP (ANEXO 2).

RESULTADOS

Foram estudadas 116 gestantes, sendo 51 gestantes saudáveis (grupo C) e 65 gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia (grupo PE).

Na Tabela 1 estão apresentados os dados antropométricos e bioquímicos dos grupos estudados. Os grupos diferiram quanto à idade cronológica, peso pré-gestacional, índices de massa corporal pré-gestacional e atual, e ganho de peso semanal, os quais foram significativamente maiores no grupo PE. Diferiram ainda nos valores de proteínas totais e albumina, sendo estes significativamente menores neste mesmo grupo.

Tabela 1 - Médias e desvios padrão dos dados antropométricos e dos valores bioquímicos de gestantes controle e de gestantes com pré-eclâmpsia.

Variáveis	Controle (n = 51)		Pré-eclâmpsia (n = 65)		P
	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos) ⁴	21,37	4,83	26,30	7,30	<0,0001
Idade Gestacional (semanas) ⁴	36,52	4,59	36,02	3,74	0,08
Peso pré-gestacional (kg) ²	56,71	10,14	65,40	11,55	<0,001
Altura (m) ⁴	1,60	0,07	1,59	0,06	0,15
IMC pré-gestacional (kg/m ²) ⁴	22,10	3,25	26,49	4,16	<0,001
Peso Atual (kg) ²	74,01	12,93	75,10	12,38	0,56
IMC atual (kg/m ²) ^{1,2}	28,75	4,04	29,76	4,17	0,03
Ganho de Peso (kg) ¹	12,20	6,25	15,47	6,19	0,07
Ganho de peso semanal (kg/semanas) ¹	0,34	0,17	0,41	0,17	0,04
Cabd (cm) ^{1,2}	105,20	9,34	105,61	10,26	0,75
Hemoglobina (g/dl) ⁴	12,12	1,09	12,07	1,71	0,88
Hematócrito (%) ⁴	37,53	3,90	36,13	4,99	0,15
Proteínas Totais (g/dl) ⁴	6,61	0,49	5,94	0,84	0,00
Albumina (g/dl) ³	3,28	0,33	2,92	0,66	0,01

Comparação pela análise da covariância: 1-controlado pela idade gestacional; 2 – controlado pelo índice de massa corporal pré-gestacional; 3-controlado pela idade cronológica; 4 - Comparação pelo teste t-Student.

Os valores de resistência e reactância, obtidos pela bioimpedância, dos grupos estudados encontram-se nas Figuras 3 e 4. Tanto a resistência quanto a reactância foram significativamente menores no grupo PE em relação ao grupo controle.

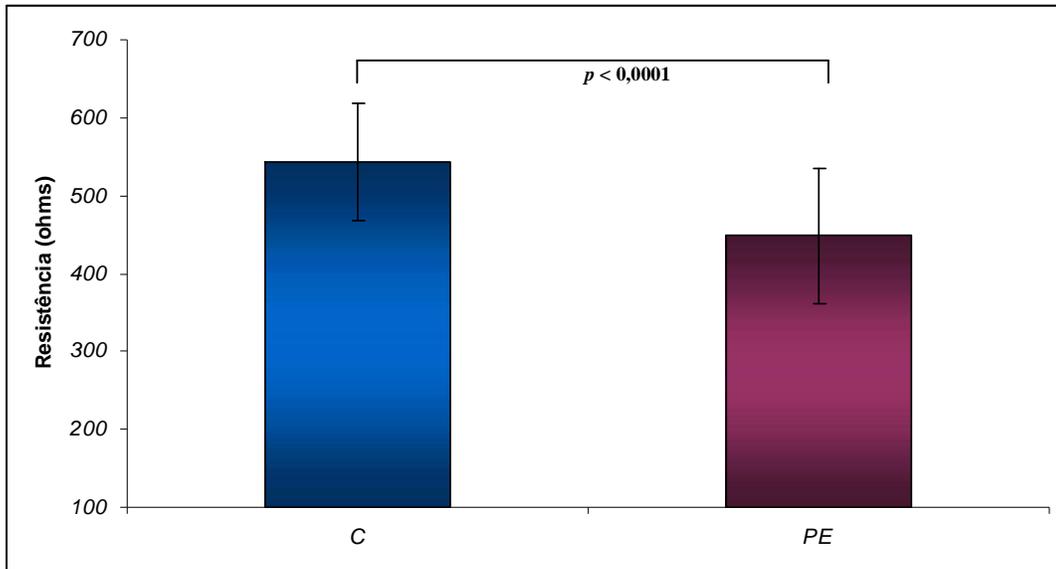


Figura 3 - Valores médios de Resistência (ohms) nos grupos de gestantes controle (C) e com pré-eclampsia (PE) ajustados para o Índice de Massa Corporal pré-gestacional

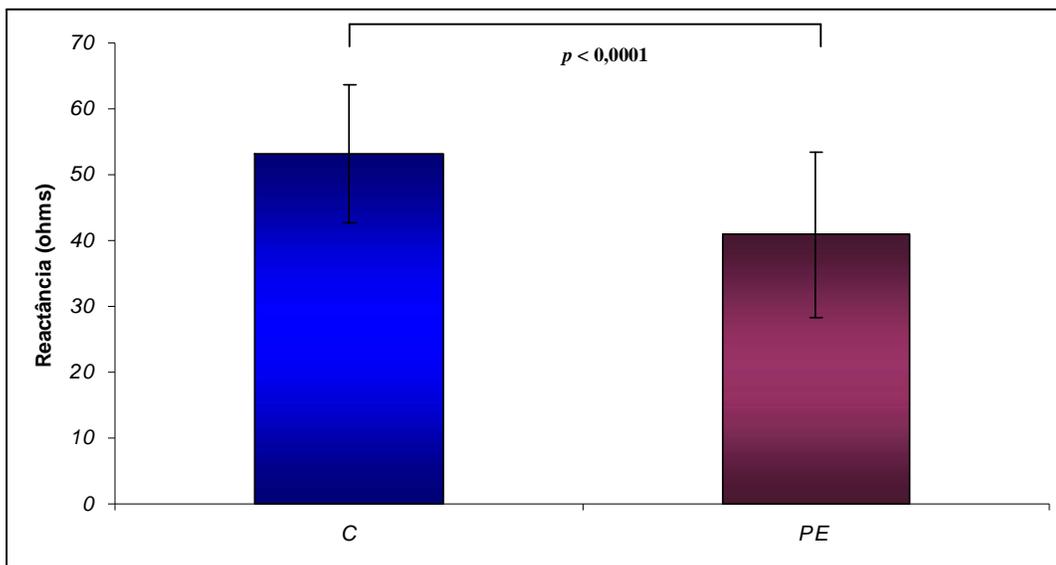


Figura 4 – Valores médios de Reactância (ohms) nos grupos de gestantes controle (C) e com pré-eclampsia (PE)

Ao analisar o Índice de bioimpedância observa-se que este foi maior no grupo de gestante com pré-eclâmpsia (Figura 5).

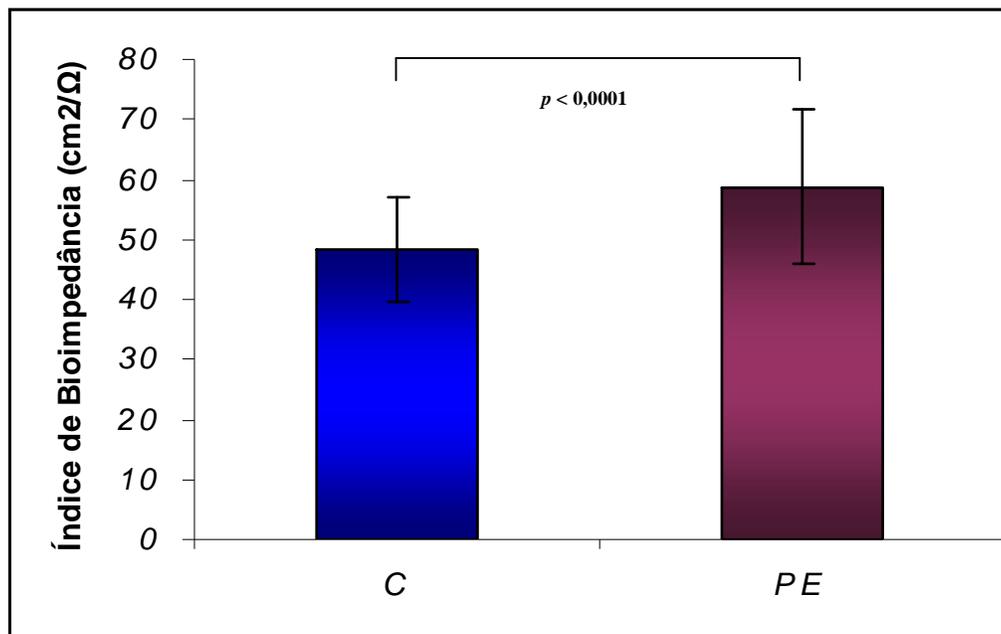


Figura 5 – Valores médios do Índice de bioimpedância (cm²/ohms) nos grupos de gestantes controle (C) e com pré-eclâmpsia (PE)

As figuras 6 e 7 mostram os valores médios e os respectivos desvios padrão de líquidos corporais em valores absolutos (l) e relativos (%) nos grupos C e PE. Comparados com o grupo C, os valores médios de ACTcor, ACT e AEC foram maiores quando considerados os valores absolutos no grupo PE (Figura 6). Da mesma forma, os valores relativos de ACTcor, ACT e AEC foram maiores no grupo PE em relação ao grupo C (Figura 7), verificando-se ainda diminuição significativa da porcentagem média da AIC neste mesmo grupo.

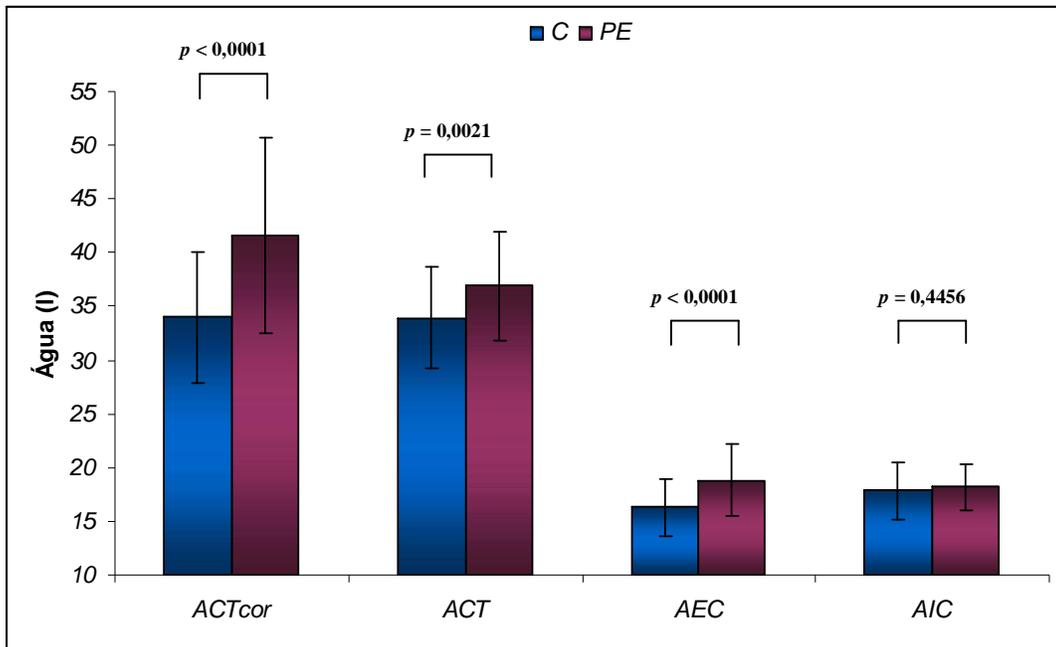


Figura 6 – Médias e desvios padrão de água total corrigida para a gestação (ACTcor), água corporal total (ACT), água extracelular (AEC) e água intracelular (AIC) obtidas pela bioimpedância em grupos de gestantes controle (C) e gestantes portadoras de pré-eclâmpsia (PE). As médias de ACT, AEC e AIC foram ajustadas para o Índice de Massa Corporal pré-gestacional.

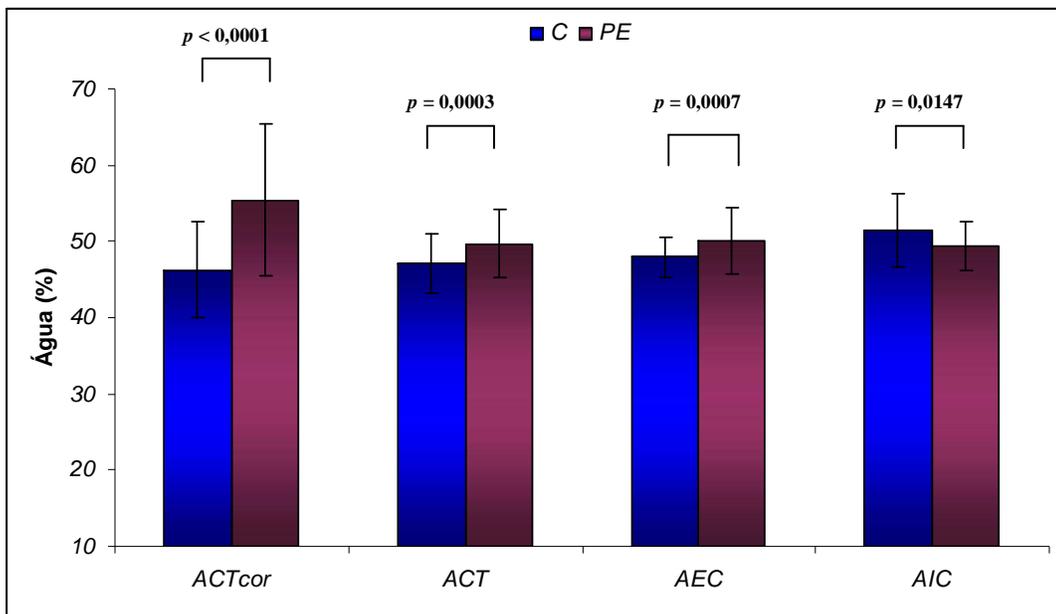


Figura 7 – Médias e desvios padrão de valores relativos da água total corrigida para a gestação (ACTcor), água corporal total (ACT), água extracelular (AEC) e água intracelular (AIC) obtidas pela bioimpedância em grupos de gestantes controle (C) e gestantes portadoras de pré-eclâmpsia (PE). As médias de ACTcor e ACT foram ajustadas para o Índice de Massa Corporal pré-gestacional.

Quando se analisou o gráfico de dispersão dos grupos PE e C, segundo os valores de resistência e reactância (Figura 8), observou-se uma área do gráfico que apresenta grande concentração de gestantes do grupo PE. As gestantes do grupo PE tenderam a se concentrar na zona do gráfico de valores de resistência e reactância inferiores a 500 ohms e 45 ohms, respectivamente.

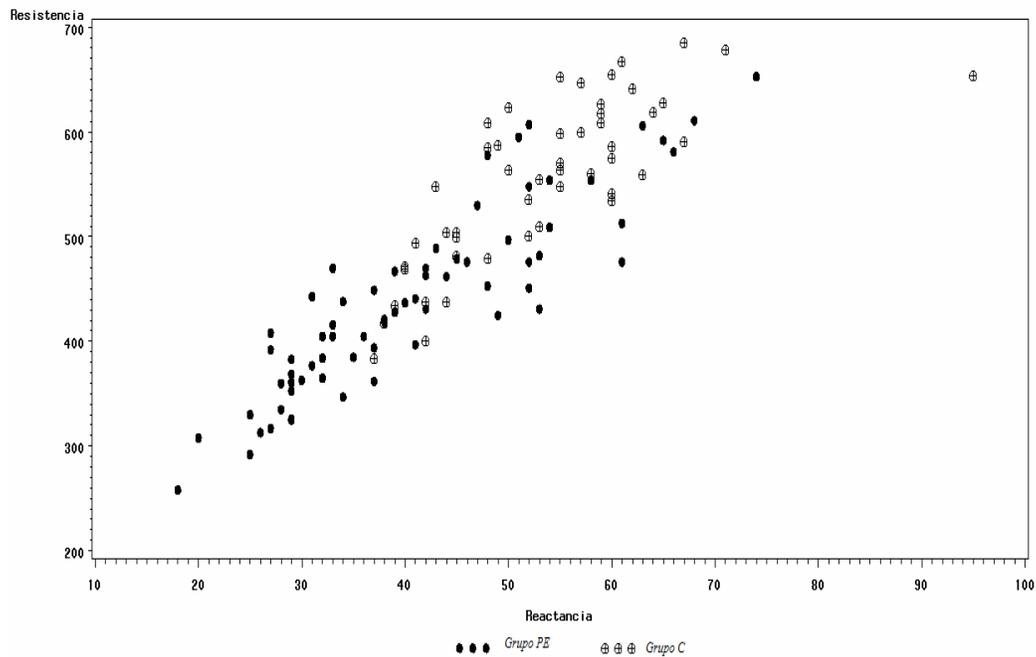


Figura 8 – Dispersão dos valores de resistência e reactância entre os grupos pré-eclâmpsia (PE) e Controle (C). Valores de resistência foram ajustados para o Índice de Massa Corporal pré-gestacional.

DISCUSSÃO

O presente estudo diferencia-se da literatura por aplicar a bioimpedância em gestantes com PE apresentando os valores diretos de resistência e reactância e comparando estes parâmetros com os de gestantes saudáveis. A vantagem de utilizar os parâmetros diretos está no fato de não haver necessidade de valores de referência, equações preditivas e softwares para cálculo da composição corporal, observado-se que os estudos que utilizaram estes parâmetros em gestantes com pré-eclampsia apresentaram resultados discordantes.

No presente estudo, os valores de resistência e reactância foram menores no grupo pré-eclâmpsia. Segundo Valensise ⁽¹⁷⁾, a resistência diminui gradualmente durante a gravidez, sugerindo um aumento fisiológico da água corporal total, também relatado por Lukaski ⁽²³⁾. Portanto, a menor resistência encontrada no grupo pré-eclâmpsia, em comparação com o grupo controle, indica maior volume de água corporal total do grupo pré-eclampsia.

No presente estudo, os índices de resistência e reactância foram maiores no grupo pré-eclâmpsia quando comparados com o grupo controle. Resultado semelhante aos observados por Yasuda et al ⁽²⁴⁾, ao comparar grupo controle e grupo com pré-eclâmpsia no terceiro trimestre de gestação. No estudo destes autores, o aumento do índice de resistência foi maior no grupo com pré-eclâmpsia, com ou sem edema, e o índice de bioimpedância aumentou substancialmente precedendo o edema clínico, a hipertensão e a proteinúria. Estes autores sugeriram que deve haver melhor acompanhamento clínico, incluindo-se a hospitalização, nos casos em que ocorre aumento do índice de resistência. Porém, Valensise et al ⁽¹⁷⁾ encontraram menores índices de bioimpedância em gestantes com hipertensão gestacional sem edema e sugerem que a falta da expansão do volume plasmático, através da retenção de fluidos, contribui para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia. Apesar dos achados divergentes entre esses autores, os índices de bioimpedância são considerados bons preditores da água corporal total ⁽¹¹⁾. Yasuda et al ⁽²⁴⁾ acreditam que a avaliação seriada dos índices de bioimpedância é útil no controle das alterações de água corporal total na gestação e pode prever a ocorrência de má adaptação hemodinâmica, que ocorre na gestação de mulheres pré-eclâmpicas.

Analizando a água corporal e seus compartimentos, extra e intracelular, através da bioimpedância, Morita ⁽¹⁶⁾ afirma que a expansão do volume plasmático influencia diretamente na água extracelular, e portanto, na água corporal total. Como o ganho de peso súbito é devido, quase que totalmente, a retenção anormal de fluidos, esse autor infere ainda que o grau de edema possa ser quantificado pela bioimpedância.

Ao analisar a água corporal total em gestante deve-se considerar a contribuição do feto, placenta e líquido amniótico, porém uma das mais importantes contribuições está no volume do plasma, que alcança maiores valores no segundo trimestre da gravidez ⁽²⁵⁾. No presente estudo, o volume de água corporal total foi maior no grupo pré-eclâmpsia. Este resultado está de acordo com Yasuda et al ⁽²⁴⁾ que, avaliando gestantes com pré-eclâmpsia grave, encontraram aumento no volume de água corporal em relação as gestantes normais.

Porém a literatura é conflitante em relação ao volume de água corporal e seus compartimentos intra e extra celular de gestantes com pré-eclâmpsia. Um estudo encontrou quantidade de água corporal total similar entre gestantes normotensas e com hipertensão gestacional, embora sua comparação tenha sido feita em volume e não em termos relativos ao peso corporal⁽²⁵⁾. Resultado semelhante a este foi encontrado por Hytten and Thomson ⁽²⁶⁾, ao mostrarem que a água corporal total de mulheres com pré-eclâmpsia está dentro dos limites normais.

Por outro lado, Valensise et al ⁽¹⁸⁾, empregando fórmula de Lukaski et al ⁽²⁷⁾, encontraram valores de água corporal total em torno de 44,4 litros para gestantes normotensas e 17,5 litros para gestantes hipertensas. Pela fórmula de Segal et al ⁽²⁸⁾, encontraram valores de água extracelular de 13,2 litros (gestantes normotensas) e 5,2 litros (gestantes hipertensas) e de água intracelular (pela diferença entre as duas quantidades) de 31,1 litros nas gestantes normotensas e 12,3 litros nas gestantes hipertensas. Entretanto, esses valores são questionáveis pelo restrito volume de água corporal total encontrado, que caracterizaria um estado de desidratação grave. As diferenças encontradas entre o presente estudo e o de Valensise et al ⁽¹⁷⁾ podem ser atribuídas ao modelo do aparelho de bioimpedância adotado Valensise⁽¹⁷⁾, que utilizou aparelho multifrequencial. Também houve diferença no método do cálculo dos líquidos corporais. Valensise

⁽¹⁷⁾ utilizou fórmulas preditivas, as quais podem incorrer mais facilmente em erros, como os observados valores abaixo do normal, incompatíveis com a vida. Outra diferença do presente estudo com o de Valensise et al ⁽¹⁷⁾ é a forma de expressão dos resultados, pois este autor apresenta somente valores absolutos de água corporal e seus compartimentos intra e extracelular, parâmetros que podem variar de acordo com o peso da gestante.

No entanto, Lof & Forsum ⁽²⁹⁾ fazem afirmação diferente das anteriores, referindo que mulheres portadoras de pré-eclâmpsia e eclâmpsia apresentam sinais de edema, ao mesmo tempo que mostram menor expansão do volume plasmático quando comparadas com mulheres saudáveis ⁽³⁰⁾. Este achado também foi descrito por Brown ^(31, 32). Brown ^(31,32) relata ainda que o fluido extracelular é normal nesses dois grupos de gestantes. Corroborando com este achado, Martin et al ⁽³³⁾ afirma que mulheres com pré-eclâmpsia têm má distribuição do volume plasmático e não menor volume de água corporal total.

Diferenças metodológicas entre os estudos podem explicar os resultados divergentes de estimativas da água corporal em gestantes hipertensas ou com pré-eclâmpsia e gestantes saudáveis.

No entanto, o entendimento da fisiopatologia da pré-eclâmpsia corrobora os achados do presente estudo. Na gravidez com pré-eclâmpsia ocorre má distribuição da água corporal devido à vasoconstrição generalizada, aumento da permeabilidade capilar e da excreção renal de sódio diminuída ⁽³⁴⁾. O aumento da água corporal total pode ser explicado pela retenção hidrossalina e diminuição da excreção urinária. ⁽³⁵⁾ Mesmo na presença de edema, gestantes com pré-eclâmpsia apresentam hemoconcentração por diminuição do volume intravascular e dessa forma a maioria do fluido retido extravasa para o espaço intersticial ⁽³⁴⁾. Este último fenômeno foi sugerido pelo presente estudo, ao detectar maior volume extracelular e menor volume intracelular de água em gestantes com pré-eclâmpsia quando comparadas com gestantes saudáveis. Associada à vasoconstrição, ocorre perda de proteína conseqüente à lesão renal ⁽³⁴⁾, o que também explica os baixos níveis de albumina séricas encontrados em nosso estudo.

Segundo a literatura acima descrita, não existe consenso entre os estudiosos da fisiopatologia da pré-eclâmpsia sobre os valores da água corporal e seus compartimentos intra e extracelular nesta patologia. Porém, poucos

trabalhos exploram os valores diretos da bioimpedância (resistência e reactância), que são de mais fácil obtenção e de apresentação direta e instantânea, sem extrapolação para fórmulas de cálculos de composição corporal, sendo ainda difícil estabelecer o comportamento destes parâmetros.

O presente estudo representa uma contribuição para preenchimento das lacunas no conhecimento sobre as alterações corporais relacionadas à água em gestantes com pré-eclampsia segundo a fisiopatologia da doença. Foram detectados valores de resistência e reactância que diferenciam gestantes com pré-eclâmpsia de gestantes saudáveis, mesmo controlando-se para as diferenças de peso pré-gestacional já existentes entre estes grupos. Este resultado apóia os estudos que indicam que gestantes com pré-eclâmpsia apresentam má distribuição dos líquidos corporais e redução do volume plasmático, aumentado volume intersticial e diminuição da excreção de água que já são características bem conhecidas da fisiopatologia da pré-eclampsia ⁽³⁴⁾.

Sugere-se que novas investigações avaliem de modo longitudinal os valores diretos de bioimpedância (resistência e reactância) em gestantes com risco de desenvolver pré-eclâmpsia, especialmente para detectar se há alterações dos parâmetros de bioimpedância que precedem alguma alteração clinica visível. Sendo a bioimpedância um método de fácil aplicabilidade, rápido e não invasivo, cabe investigar sua utilidade como diagnóstico precoce de alterações que podem conduzir à pré-eclampsia.

CONCLUSÕES

O presente estudo permite afirmar que:

Há diferenças entre gestantes com pré-eclâmpsia e saudáveis quanto aos parâmetros diretos da bioimpedância – resistência e reactância-, e também há diferenças nas estimativas da água corporal. A água corporal total e água extracelular foram maiores no grupo pré-eclâmpsia tanto em valores absolutos quanto relativos, enquanto a porcentagem de água intracelular foi menor neste mesmo grupo.

Embora os parâmetros indiretos sejam melhores para ilustrarem os processos fisio-patológicos, auxiliando na compreensão dos mecanismos envolvidos na pré-eclâmpsia, os diretos (resistência e reactância), de mais fácil obtenção, foram suficientes para diferenciar os grupos e podem ser úteis na atenção a mulheres com alto risco de pré-eclâmpsia.

REFERÊNCIAS*

- 1 Larciprete G, Valensise H, Vasapollo B, Altomare F, Sorge R, Casalino B, et al. Body composition during normal pregnancy: reference ranges. *Acta Diabetol.* 2003;40 Suppl 1:S225-32.
- 2 Mc CC, Pottinger RE, Harrod Jr JP. Alterations in body composition during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1959;77:1038-53.
- 3 Hutchinson DL, Plentl AA, Taylor Jr HC. The total body water and the water turnover in pregnancy studied with deuterium oxide as isotopic tracer. *J Clin Invest.* 1954;33:235-41.
- 4 Lindsay CA, Huston L, Amini SB, Catalano PM. Longitudinal changes in the relationship between body mass index and percent body fat in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1997;89:377-82.
- 5 Ghezzi F, Franchi M, Balestreri D, Lischetti B, Mele MC, Alberico S, et al. Bioelectrical impedance analysis during pregnancy and neonatal birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;98:171-6.
- 6 De Lorenzo A, Andreoli A, Matthie J, Withers P. Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review. *J Appl Physiol.* 1997;82:1542-58.

* International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal: sample references.[homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2003[last updated 2003 July 09; cited 2005 Jun 01]. Available from:http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
National Library of Medicine. List of journals indexed in Index Medicus. Washington; 2003. 240p.

- 7 Nyboer J. Workable volume and flow concepts of bio-segments by electrical impedance plethysmography. *TIT J Life Sci.* 1972;2:1-13.
- 8 Buchholz AC, Bartok C, Schoeller DA. The validity of bioelectrical impedance models in clinical populations. *Nutr Clin Pract.* 2004;19:433-46.
- 9 Mele MC, Castelli A. Bioelectric profiles and nutritional status in pregnancy: protocol of a multicentric project to measure bioimpedance in pregnancy. *Minerva Ginecol.* 1996;48(1-2):25-33.
- 10 Fjeld CR, Freundt-Thurne J, Schoeller DA. Total body water measured by ¹⁸O dilution and bioelectrical impedance in well and malnourished children. *Pediatr Res.* 1990;27:98-102.
- 11 Lukaski HC, Siders WA, Nielsen EJ, Hall CB. Total body water in pregnancy: assessment by using bioelectrical impedance. *Am J Clin Nutr.* 1994;59:578-85.
- 12 Kushner RF, Kunigk A, Alspaugh M, Andronis PT, Leitch CA, Schoeller DA. Validation of bioelectrical-impedance analysis as a measurement of change in body composition in obesity. *Am J Clin Nutr.* 1990;52:219-23.
- 13 De Lorenzo A, Sorge RP, Candeloro N, Di Campli C, Sesti G, Lauro R. New insights into body composition assessment in obese women. *Can J Physiol Pharmacol.* 1999;77:17-21.
- 14 Mardones-Santander F, Salazar G, Rosso P, Villarroel L. Maternal body composition near term and birth weight. *Obstet Gynecol.* 1998;91:873-7.
- 15 Davison JM. Edema in pregnancy. *Kidney Int Suppl.* 1997;59:S90-6.

- 16 Morita H, Takeuchi K, Funakoshi T, Mizutori M, Maruo T. Potential use of bioelectrical impedance analysis in the assessment of edema in pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1999;26(3-4):151-4.
- 17 Valensise H, Andreoli A, Lello S, Magnani F, Romanini C, De Lorenzo A. Multifrequency bioelectrical impedance analysis in women with a normal and hypertensive pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:780-3.
- 18 Valensise H, Larciprete G, Vasapollo B, Novelli G, Altomare F, Andreoli A, et al. Nifedipine-induced changes in body composition in hypertensive patients at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;106:139-43.
- 19 MS, SVS, Saúde Brasil, 2005. Painel de Indicadores do SUS. Mortalidade Materna. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/painel_%20indicadores_do_SUS.pdf
- 20 Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:S1-S22.
- 21 Lohman TG RA, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual Champaign: Human Kinetics Publishers; 1988.
- 22 IOM- Institute of Medicine [homepage on the Internet]. Nutrition during pregnancy and lactation: an implementation guide. Subcommittee for a Clinical Applications Guide. Washington: National Academy Press; 1992 [cited 2005/09/11. Available from: <http://www.nap.edu>
- 23 Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol.* 1986;60:1327-32.

- 24 Yasuda R, Takeuchi K, Funakoshi T, Maruo T. Bioelectrical impedance analysis in the clinical management of preeclamptic women with edema. *J Perinat Med.* 2003;31:275-80.
- 25 Martin A, Brown MA, O'Sullivan AJ. Body composition and energy metabolism in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2001;41:217-23.
- 26 Hytten FE, Thomson AM. Body water in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1966;73:714-6.
- 27 Lukaski HC, Bolonchuk WW. Estimation of body fluid volumes using tetrapolar bioelectrical impedance measurements. *Aviat Space Environ Med.* 1988;59:1163-9.
- 28 Segal KR, Burastero S, Chun A, Coronel P, Pierson RN, Jr., Wang J. Estimation of extracellular and total body water by multiple-frequency bioelectrical-impedance measurement. *Am J Clin Nutr.* 1991;54:26-9.
- 29 Lof M, Forsum E. Evaluation of bioimpedance spectroscopy for measurements of body water distribution in healthy women before, during, and after pregnancy. *J Appl Physiol.* 2004;96:967-73.
- 30 Salas SP, Rosso P, Espinoza R, Robert JA, Valdes G, Donoso E. Maternal plasma volume expansion and hormonal changes in women with idiopathic fetal growth retardation. *Obstet Gynecol.* 1993;81:1029-33.
- 31 Brown MA, Zammit VC, Mitar DM. Extracellular fluid volumes in pregnancy-induced hypertension. *J Hypertens.* 1992;10:61-8.
- 32 Brown MA. The physiology of pre-eclampsia. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1995;22:781-91.

- 33 Martin A, O'Sullivan AJ, Brown MA. Body composition and energy metabolism in normotensive and hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 2001;108:1263-71.
- 34 Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Apr 1;148(7):951-63.
- 35 Ross MG, Hayashi R, Murad S, Leake RD, Ervin MG, Fisher DF. Water excretion in preeclampsia: behavior as nephrotic syndrome. *Am J Perinatol.* 1985 Oct;2(4):283-7