

Pré-eclâmpsia (indicador de doença renal crônica): da gênese aos riscos futuros

Preeclampsia (marker of chronic kidney disease): from genesis to future risks

Autores

Thais Alquezar Facca¹

Gianna Mastroianni Kirsztajn²

Nelson Sass¹

¹Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina – EPM da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Setor de Hipertensão Arterial e Nefropatias na Gestação.

²Setor de Glomerulopatias e Imunopatologia Renal da EPM-UNIFESP; Departamento de Epidemiologia e Prevenção de Doenças Renais da Sociedade Brasileira de Nefrologia – SBN.

Data de submissão: 15/04/2011
Data de aprovação: 08/10/2011

Correspondência para:

Gianna Mastroianni Kirsztajn
Rua Botucatu, 740, 2º andar
Vila Clementino
São Paulo – SP – Brasil
CEP 04023-900
E-mail: gianna@nefro.epm.br

Suporte financeiro:
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, projeto nº 08/56338-1.

O referido estudo foi realizado na UNIFESP.

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

RESUMO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença específica da gestação que, somada às demais desordens hipertensivas, constitui importante causa de morbimortalidade materna e perinatal. Tem incidência estimada de 3 a 14% entre todas as gestações e pode manifestar-se de diferentes formas clínicas. A PE e a doença cardiovascular (DCV) possuem mecanismos fisiopatológicos semelhantes, como disfunção endotelial, alteração metabólica e estresse oxidativo, assim como também compartilham alguns fatores de risco como obesidade, doença renal e diabetes. A exata relação entre PE e risco cardiovascular ainda não está totalmente elucidada, talvez o estresse metabólico desencadeado na PE provoque a lesão vascular que contribui para o desenvolvimento da DCV e/ou da doença renal crônica (DRC) futuramente. Esse risco parece ser ainda maior em mulheres com história de PE recorrente, severa e eclâmpsia. A investigação do antecedente de PE pode auxiliar na avaliação do risco futuro de DCV e DRC, na prevenção e no diagnóstico precoce.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia. Doenças Cardiovasculares. Insuficiência Renal Crônica. Hipertensão. Proteinúria.

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) tem incidência estimada entre todas as gestações de 3 a 14%.¹ É uma doença multissistêmica exclusiva da gravidez, de etiologia desconhecida,² representando uma das principais complicações do período gravídico puerperal, seja em sua forma pura ou quando sobreposta à hipertensão arterial (HA) preexistente,

ABSTRACT

Preeclampsia (PE) is a pregnancy-specific disease which, in addition to other hypertensive disorders, is an important cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. With an incidence ranging from 3 to 14% of all pregnancies worldwide, the disease can present in different clinical forms. PE and cardiovascular diseases (CVD) have similar pathophysiological mechanisms, such as endothelial dysfunction, metabolic changes and oxidative stress, and they also share some risk factors such as obesity, kidney disease and diabetes. Although the exact relationship between PE and cardiovascular risk has not been fully elucidated, PE-triggered metabolic stress may cause vascular injury, thus contributing to the development of CVD and/or chronic kidney disease (CKD) in the future. This risk appears to be increased especially in women with a history of recurrent, severe PE and eclampsia. The investigation of a history of PE may assist in assessing the future risk of CVD and CKD, their prevention and early diagnosis.

Keywords: Preeclampsia. Cardiovascular Diseases. Renal Insufficiency, Chronic. Hypertension. Proteinuria.

mantendo-se como importante causa de morbimortalidade materna e perinatal em todo o mundo.^{3,4}

A HA durante a gravidez pode manifestar-se de diferentes formas clínicas: PE definida pela presença de HA ($\geq 140/90$ mmHg) associada à proteinúria (≥ 300 mg/24h ou $\geq 1+$ /amostra isolada em tira teste reagente) com instalação após 20 semanas de gestação, podendo

persistir até 12 semanas após o parto; hipertensão arterial crônica (HAC), definida por elevação dos níveis pressóricos antes de 20 semanas de gestação; PE sobreposta à HAC quando a paciente hipertensa crônica evolui com proteinúria; eclâmpsia quando o quadro de PE associa-se à convulsão sem outra causa definida e hipertensão gestacional transitória definida pela presença de HA sem proteinúria, a qual normaliza até 12 semanas após o parto e que, se persistir além desse período, diagnostica-se HAC.⁵ Mais recentemente, alguns estudos têm demonstrado que a PE não só pode estar associada ao risco futuro de HAC, mas também de DCV.^{6,7}

Sibai *et al.* encontraram uma frequência maior de HAC, dez anos após o parto, em mulheres com antecedente de eclâmpsia e PE do que naquelas com gravidez normal.⁸ Em 1961, alguns autores já haviam relatado a persistência de HA após a gestação em mulheres que haviam sido acometidas por PE.⁹

Chama a atenção que a PE e a DCV possuem mecanismos fisiopatológicos semelhantes, ambas compartilham disfunção endotelial, alteração metabólica e estresse oxidativo e também alguns fatores de risco, como: obesidade, tabagismo, idade avançada, doença renal, diabetes, entre outros.^{7,10} A exata relação entre PE e DCV ainda não está totalmente elucidada, provavelmente, o estresse metabólico desencadeado pela PE induza à lesão vascular que contribui para o aparecimento da DCV¹¹ e, inclusive, da DRC futuramente.

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL SISTÊMICA

Ainda que a complexa fisiopatologia da PE não esteja completamente esclarecida, é possível inferir, com base nos estudos disponíveis, que ocorre vasoespasmo generalizado e ativação da coagulação, provavelmente relacionados ao dano endotelial mediado pelo sistema imunológico materno. Na PE parece haver uma perda da “tolerância materna”, que, normalmente, existe durante a gestação. Com o desequilíbrio entre o sistema HLA dos trofoblastos e as células *natural killers* surge, então, uma série de alterações fisiopatológicas, que, clinicamente, se manifestam como PE.^{12,13}

A PE instala-se, aparentemente, em duas fases: na primeira, a implantação e a placentação inadequadas induzem a uma deficiente perfusão útero-placentária com conseqüente hipóxia tecidual e estresse oxidativo, desencadeando a liberação de alguns fatores antiangiogênicos na circulação materna e acarretando uma reação inflamatória sistêmica; na segunda, esses fatores desencadeiam uma disfunção endotelial generalizada, responsável pela síndrome hipertensiva.¹⁴

A placenta produz proteínas antiangiogênicas, como a endogлина solúvel (sEng) e o fator solúvel para o fator de crescimento endotelial vascular (sFlt-1), que induzem à disfunção endotelial, inibindo fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento placentário (PIGF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).¹⁵⁻¹⁸ Há evidências de que o sFlt-1 encontra-se elevado na PE e na eclâmpsia, mas não na doença hipertensiva gestacional não complicada com proteinúria.¹⁹ Alguns autores demonstraram que a administração de VEGF exógeno em humanos pode causar a regressão da hipertensão e da proteinúria,²⁰ e a administração de sFlt-1 e anticorpo anti-VEGF em ratos é capaz de produzir alterações semelhantes à da PE.^{21,22}

REPERCUSSÃO DA PROTEINÚRIA

Os rins encontram-se entre os principais órgãos afetados na PE, haja vista a importância da proteinúria na própria definição da doença.²³ O seu nível está diretamente relacionado ao pior prognóstico materno e perinatal e ao maior risco de desenvolver complicações, como eclâmpsia e síndrome HELLP.^{24,25} Habitualmente, pode ser detectada em média três a quatro semanas antes da piora do quadro clínico, permitindo a antecipação do tratamento.²⁶

A microalbuminúria, um marcador de lesão endotelial renal, resultante do dano vascular local ou sistêmico, está associada ao maior dos riscos cardiovasculares, principalmente em hipertensos e diabéticos. Atribui-se a sua detecção após a gravidez complicada por PE, à doença renal não diagnosticada anteriormente com recuperação deficiente ou à presença de fatores de risco comuns entre PE e nefropatias.²⁷ Há risco aumentado de persistência de microalbuminúria ou proteinúria após a PE, e é provável que esta seja a principal causa de progressão de doença renal na PE, semelhante ao que acontece com pacientes portadores de diabetes *mellitus* (DM) tipo 1, assim, o monitoramento laboratorial é uma importante forma de prevenir DCV e DRC.²⁸

O acometimento renal na PE está intimamente associado à existência de podocitopatia.²⁹ Assim como para o endotélio vascular, o VEGF é importante para a manutenção da função podocitária e glomerular como um todo.^{30,31} O podócito, quando danificado, perde suas interdigitações, iniciando um processo de diferenciação, sua aderência à membrana glomerular basal (MGB) torna-se inadequada e, conseqüentemente, ele é excretado na urina. A MGB desnuda favorece o aparecimento de sinéquias e glomerulosclerose

que, clinicamente, manifesta-se por proteinúria,³² afetando o rim funcional e morfológicamente.^{33,34} A glomeruloesclerose segmentar focal também pode ser encontrada na PE e ter caráter progressivo, podendo levar à insuficiência renal crônica.^{35,36}

A podocitúria pode ser detectada em pessoas saudáveis e com DRC, no entanto, em quantidade significativamente menor do que naquelas com glomerulopatia em fase aguda.³⁷ A avaliação de células podocitárias na urina e sua correlação com outros parâmetros renais poderia auxiliar tanto no diagnóstico como na definição do prognóstico das glomerulopatias, contribuindo, assim, para a redução de riscos futuros.

Durante a gestação, ocorre fisiologicamente um aumento do ritmo de filtração glomerular e redução da creatinina sérica; assim, mesmo uma pequena elevação desse último exame pode indicar um déficit funcional renal. A PE severa pode levar à deterioração da função renal, principalmente em mulheres com DRC prévia e ritmo de filtração glomerular inferior a 40 mL/min/1,73m² (< 0,67 mL/s/m²).³⁸

Segundo estudo retrospectivo, realizado em 29 gestantes portadoras de DRC, 65,5% das lesões renais foram diagnosticadas somente na gravidez; mais de 75% das pacientes necessitaram de diálise pela primeira vez durante a gestação. No final do acompanhamento, mais de 68% das pacientes que necessitaram de diálise permaneceram sob esse regime e duas delas foram submetidas a transplante renal.³⁹ Outro estudo envolvendo 52 pacientes, que engravidaram após transplante renal, detectou HAC em 63,5% dos casos e disfunção renal em 44,2%, tendo como principal causa a PE.⁴⁰ Esses resultados mostram o impacto da gravidez em mulheres com DRC e a importância do seu diagnóstico precoce.

Por tudo isso, pacientes nefropatas que desejam engravidar devem ser acompanhadas concomitantemente por nefrologista e obstetra, mesmo antes da concepção, antecipando-se às complicações. A DRC é um problema de saúde comum e subnotificado, relacionado à alta mortalidade, principalmente, por causas cardiovasculares e que pode ser prevenível e tratável se diagnosticada oportunamente.⁴¹

RISCO CARDIOVASCULAR

A PE pode causar dano metabólico e vascular permanente na gravidez.⁴² A importância da disfunção endotelial advém não apenas da sua contribuição à patogênese da PE, mas também à sua relação com o elevado risco de DCV subsequente.⁴³

De acordo com uma revisão sistemática e metanálise,⁴⁴ explicitada na Tabela 1,⁴⁴ evidenciou-se o aumento do risco relativo (RR) de DCV após a PE, e não houve risco aumentado de câncer. Atualmente, a DCV encontra-se entre as maiores causas de morte no mundo e o rastreamento de mulheres com antecedente de PE pode ser uma medida preventiva para reduzir a morbimortalidade em longo prazo. Um estudo⁴⁵ realizado em ratos com PE induzida com sFlt-1 não identificou a persistência de níveis pressóricos elevados após o parto; apesar de outras variáveis não terem sido avaliadas nesse grupo, a PE também pode ser uma exacerbação de uma condição prévia à gestação. No entanto, mais estudos são necessários para afirmar se a PE pode ser considerada como um fator de risco isolado para DCV ou se está associada a outros, entre os quais se citam fatores genéticos, ambientais e socioeconômicos preexistentes.⁴²

A PE está associada à síndrome metabólica, assim como mostrou um estudo⁴⁶ avaliando resistência insulínica e distúrbio da angiogênese, que, um ano após o parto, houve persistência da elevação dos níveis glicêmicos e de sFlt-1, podendo indicar que, mesmo sem manifestação clínica, a doença vascular sistêmica já estaria instalada.

Vale salientar que há aumento da incidência de DCV e DM tipo 2 após a hipertensão gestacional, principalmente PE grave com desfecho da gravidez antes de 37 semanas de gestação.^{47,48} Além disso, DCV e PE compartilham alguns fatores de risco que podem ser confundidores, como: obesidade, síndrome metabólica e hipertensão arterial.⁴⁹ Assim, a DCV pode ser um fator de risco para PE,⁵⁰ da mesma forma que a PE pode sê-lo para a DCV.⁵¹

Sabidamente, a diabetes gestacional é fator de risco para DM tipo 2 e, aparentemente, a PE também o é para HAC, distúrbio metabólico, hiperinsulinemia,

Tabela 1 REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE SOBRE RISCO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR APÓS PRÉ-ECLÂMPسيا

| | RR (IC 95%) | Tempo (anos) |
|------------------------------|--------------------|--------------|
| Hipertensão arterial crônica | 3,70 (2,70 – 5,05) | 14,10 |
| Acidente vascular cerebral | 1,81 (1,45 – 2,27) | 10,40 |
| Doença coronariana aguda | 2,16 (1,86 – 2,52) | 11,70 |
| Tromboembolismo venoso | 1,79 (1,37 – 2,33) | 4,70 |
| Mortalidade | 1,49 (1,05 – 2,14) | 14,50 |
| Câncer | 0,96 (0,73 – 1,27) | 17,00 |

RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança.

alterações endoteliais, acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio, diabetes e DRC, incluindo situações em que há necessidade de realização de biópsia renal.⁵²

Pessoas nascidas de gestações complicadas por PE ou hipertensão gestacional também podem ter algum comprometimento cardiovascular futuro.⁵³ Foi relatado risco aumentado para AVC hemorrágico e isquêmico após 60 a 70 anos,⁵⁴ principalmente, naqueles com antecedente de PE grave, provavelmente por disfunção dos vasos cerebrais decorrentes da dificuldade de desenvolvimento durante a vida intrauterina.⁵⁵ Vale ressaltar que a patogênese da desordem vascular na PE e na restrição de crescimento intraútero (RCIU) parece ser a mesma, e ambas estão associadas à maior prevalência de DCV.⁴²

MEDIDAS PREVENTIVAS

Ainda não se dispõem de medidas que possam ser consideradas como prevenção primária da PE, no entanto, o ácido acetilsalicílico em baixas doses (60 a 100 mg/dia) reduz em 10% o risco de pré-eclâmpsia, e a ingestão de cálcio de 1 a 2 g/dia pode otimizar a reatividade vascular, porém, esse benefício parece ser mais consistente em populações com dieta pobre em cálcio.⁵⁶ O uso rotineiro dessas medidas deve ser indicado nas pacientes com HAC, pois há maior risco de sobreposição à PE.⁵⁷

A suplementação de L-arginina utilizada para disfunção endotelial preexistente ou no início da gravidez parece otimizar o desfecho obstétrico e reduzir o risco de DCV, entretanto, mais estudos devem ser realizados para o melhor entendimento dessa possível relação.⁵⁸

Ainda que o uso de substâncias antioxidantes como as vitaminas C e E possa ser útil na prevenção primária da DCV, estudos controlados não identificaram redução dos riscos de PE no grupo tratamento, além de identificar maior associação a desfechos adversos, como: ruptura das membranas. Assim sendo, atualmente, não existe razão médica aceitável para a sua utilização visando a reduzir riscos associados à PE.^{59,60} Já no que tange à deficiência de vitamina D, há evidências de que seja um possível fator de risco independente para PE, e esta vitamina poderia ser utilizada durante a gravidez, como medida preventiva, assim como na DCV; entretanto, ainda são necessárias mais pesquisas nesse grupo de pacientes.⁶¹

Entre outros fatores que podem interferir na evolução da gestação são os distúrbios do sono, comuns na gravidez, e que podem piorar a resposta inflamatória

sistêmica, comprometendo o desfecho gestacional, elevando o risco de PE, RCIU e de DCV futura.⁶² A realização de exercícios físicos antes e durante a gravidez pode reduzir a incidência de PE, otimizando a reatividade vascular.⁶³ Já o tabagismo é bem conhecido como um importante fator de risco cardiovascular, e, na gestação, pode aumentar ainda mais a incidência de PE e DCV.⁶⁴

O controle da obesidade e dos perfis lipídico e glicêmico antes, durante e após a gestação também pode prevenir DCV⁶⁵ e intercorrências obstétricas.

Vale lembrar que pessoas nascidas de gravidez complicada por PE têm risco aumentado para disfunção metabólica e DCV, dando continuidade assim a um ciclo vicioso, transmitindo fatores genéticos e também tendo maior chance de desenvolverem PE.⁶⁶

A importância da PE, agora reconhecida como indicativo de DCV, pode auxiliar no manejo dessas pacientes quanto ao uso de anticoncepcional após o parto e da terapia hormonal na menopausa, reduzindo o risco de fenômenos tromboembólicos.⁵⁰

Frequentemente a PE é mais encontrada em primigestas, mas ainda não se sabe exatamente qual o mecanismo envolvido nessa associação. A pressão arterial média costuma ser menor na segunda gestação do que na primeira, porém, essa diferença desaparece após dois anos de intervalo entre os partos, indicando que outras condições adaptativas que não têm repercussão sobre a pressão arterial poderiam estar envolvidas.⁶⁷

É digno de nota que níveis elevados de proteína C-reativa (PCR), um indicador de inflamação e risco cardiovascular, foram detectados em mulheres com histórico de eclâmpsia após trinta anos do parto. A inflamação vascular, resistência insulínica e baixo nível de colesterol HDL (*high-density lipoprotein*) podem aumentar o risco de PE e DCV subsequente⁶⁸ e de prematuridade.⁶⁹ Sendo assim, mulheres com essas alterações laboratoriais devem ser devidamente orientadas e tratadas em qualquer momento da vida.

Por sua vez, a obesidade, principalmente central, está relacionada à lipotoxicidade que pode levar à disfunção endotelial, prejudicando a invasão trofoblástica, o funcionamento placentário e o crescimento fetal. Daí a importância de monitorar a circunferência abdominal antes da concepção e durante a gestação e de orientar o controle do peso após o parto, reduzindo riscos de DCV.⁷⁰ Um estudo transversal realizado em mulheres que haviam evoluído com PE encontrou, após dez anos, valores maiores de pressão arterial diastólica, índice de massa corpó-

rea e circunferência abdominal quando comparadas àquelas com gestação normal.⁷¹

CONCLUSÃO

A única cura conhecida para a PE até o momento ainda é o parto; mas, as suas complicações podem ser prevenidas se diagnosticadas precocemente. Está claro que o devido rastreamento, monitoramento e acompanhamento médico multidisciplinar durante, após e mesmo antes da gestação são essenciais para um melhor prognóstico materno e perinatal.

Diversos estudos têm demonstrado um risco aumentado de DCV e DRC em pacientes com antecedente de PE. A relação causa-efeito nessa associação ainda não está completamente elucidada, mas sabe-se que essas doenças compartilham os mesmos fatores de risco, provavelmente relacionados à disfunção endotelial.

Na prática diária, a investigação de história prévia de PE pode auxiliar na avaliação de risco futuro de DCV e DRC, na sua prevenção e no seu diagnóstico precoce. Mais estudos ainda são necessários para o melhor entendimento dessa desordem e suas repercussões.

Por fim, de um ponto de vista eminentemente nefrológico, os autores desta revisão consideram que os médicos (clínicos, cirurgiões ou especialistas de qualquer área), de um modo geral, devem atentar para o passado de PE de cada paciente que atendem e conduzi-la como a outros integrantes de grupo de risco para DRC, fazendo um *screening* para lesão renal atual (urinálise e dosagem de creatinina) e mantendo-a sob acompanhamento ou recomendando a repetição anual desses exames aos cuidados de um colega que as acompanhe regularmente, como o ginecologista/obstetra, por exemplo.

REFERÊNCIAS

- Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Eng J Med* 1992;326:927.
- Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
- Sass N, Facca TA, Oliveira LG, Sato JL. Doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG). In: Moron AF, Camano L, Júnior LK. *Obstetrícia*. Barueri: Manole 2011;951-71.
- Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Look PF. Who analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066-74.
- National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(Suppl):S1-S22.
- Luft FC. Pre-eclampsia and the maternal cardiovascular risk. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:860-61.
- Craici I, Wagner S, Garovic VD. Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test? *Adv Cardiovasc Dis* 2008;2:249-59.
- Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1011-6.
- Adams EM, MacGillivray I. Long-term effect of preeclampsia on blood-pressure. *Lancet* 1961;2:1373-5.
- Hermes W, Franx A, Pampus MG, *et al.* 10-year cardiovascular event risks for women who expired hypertensive disorders in late pregnancy: the HyRAS study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2010;10:28.
- Harskamp RE, Zeeman GG. Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 2007;334:291-5.
- Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodger GM, Hubei CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Gynecol Obstet* 1989;159:908-14.
- Peres LAB. Pré-eclâmpsia: papel oxidativo e resposta imune. *J Bras Nefrol* 2007;29:164-70.
- Roberts JM. Preeclampsia: what we know and what we do not know. *Semin Perinatol* 2000;24:24-8.
- Bujold E, Romero R, Chaiworapongsa T, *et al.* Evidence supporting that the excess of the sVEGFR-1 concentration in maternal plasma in preeclampsia has a uterine origin. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18:9-16.
- Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, *et al.* Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17:3-18.
- Romero R, Nien JK, Espinoza J, *et al.* A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:9-23.
- Gu Y, Lewis DF, Wang Y. Placental productions and expressions of soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1, and placental growth factor in normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:260-6.
- Woolcock J, Hennessy A, Xu B, *et al.* Soluble Flt-1 as a diagnostic marker of pre-eclampsia. *Aust N Z Obstet Gynaecol* 2008;48:64-70.
- Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, *et al.* 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;278:12605-8.
- Henao DE, Saleem MA, Cadavid AP. Glomerular disturbances in preeclampsia: disruption between glomerular endothelium and podocyte symbiosis. *Hypertens Pregnancy* 2010;29:10-20.
- Li Z, Zhang Y, Ying Ma J, *et al.* Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia. *Hypertension* 2007;50:686-92.

23. Oliveira LG, Sass N, Camano L, Moura LAR, Bergamin CS. Alterações glomerulares na pré-eclâmpsia: uma revisão histórica. *Femina* 2004;32:865-9.
24. Holt JL, Mangos GJ, Brown MA. Measuring protein excretion in pregnancy. *Nephrology (Carlton)* 2007;12:425-30.
25. Coelho TM, Martins MG, Vianna E, Mesquita MR, Camano L, Sass N. Proteinuria in hypertensive syndrome of pregnancy: maternal and perinatal outcome. *Rev Assoc Med Bras* 2004;50:207-13.
26. Spargo BH, Lichtig C, Luger AM, Katz AI, Lindheimer MD. The renal lesion in preeclampsia. *Perspect Nephrol Hypertens* 1976;5:129-37.
27. McDonald SD, Han Z, Walsh MW, Gerstein HC, Devereaux PJ. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010;55:1026-39.
28. Kirsztajn GM. In: Kirsztajn GM. Determinação urinária de proteínas de baixo peso molecular. Diagnóstico laboratorial em nefrologia. São Paulo: Sarvier 2009;64-74.
29. Garovic VD, Wagner SJ, Turner ST, *et al.* Urinary podocyte excretion as a marker for pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:320:1-7.
30. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of pre-eclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2281-4.
31. Collino F, Bussolati B, Gerbaudo E, Marozio L, Pelissetto S, Benedetto C, *et al.* Preeclamptic sera induce nephrin shedding from podocytes through endothelin-1 release by endothelial glomerular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F1185-94.
32. Hara M, Yanagihara T, Kihara I, Higashi K, Fujimoto K, Kajita T. Apical cell membranes are shed into urine from injured podocytes: a novel phenomenon of podocyte injury. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:408-16.
33. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:267-76.
34. Gaber LW, Spargo BH, Lindheimer MD. Renal pathology in pre-eclampsia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994;8:443-68.
35. Fisher KA, Ahuja S, Luger A, Spargo B, Lindheimer MD. Nephrotic proteinuria with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;129:643-7.
36. Kincaid-Smith P. The renal lesion of preeclampsia revisited. *Am J Kidney Dis* 1991;17:144-8.
37. Vogelmann SU, Nelson WJ, Myers BD, Lemley KV: urinary excretion of viable podocytes in health and renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285:F40-8.
38. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, *et al.* Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal e maternal outcomes. *Am J Kidney Dis* 2007;49:753-62.
39. Sato JL, Oliveira L, Kirsztajn GM, Sass N. Chronic kidney disease in pregnancy requiring first-time dialysis. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;111:45-8.
40. Oliveira LG, Sass N, Sato JL, Ozaki KS, Medina Pestana JO. Pregnancy after renal transplantation: a five-year single-center experience. *Clin Transplant* 2007;21:301-4.
41. Bastos MB, Bregman R, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56:248-53.
42. Sibai MB. Intergeneration factors: a missing link for preeclampsia, fetal growth restriction, and cardiovascular disease? *Hypertension* 2008;51:993-4.
43. Agatisa PK, Ness RB, Roberts JM, Constantino JP, Kuller LH, McLaughlin MK. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H1389-93.
44. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:974-85.
45. Bytautiene E, Lu F, Tamayano EH, *et al.* Long-term maternal cardiovascular function in mouse model of sFlt-1-induced pre-eclampsia. *Am J Physiol* 2010;298:H189-93.
46. Wolf M, Hubel CA, Sampson M, *et al.* Pre-eclampsia and future cardiovascular disease: potential role of altered angiogenesis and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6239-43.
47. Lykke JA, Roos JL, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas J. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009;53:944-51.
48. Irgens HU, Reisaester L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001;323:1213-7.
49. Berends AL, Groot CJ, Sijbrands AJ, *et al.* Shared constitutional risks for maternal vascular-related pregnancy complications and future cardiovascular disease. *Hypertension* 2008;51:1034-41.
50. James PR, Piercy CN. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart* 2004;90:1499-504.
51. Magnussen EB, Vatten LJ, Nilsen TI, Salvesen KA, Smith GD, Romundstad PR. Pregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2007;1-9.
52. Thadhani R, Solomon CG. Preeclampsia: a glimpse into the future? *N Eng J Med* 2008;358-60.
53. Valdés G, Quezada F, Marchant E, *et al.* Association of remote hypertension in pregnancy with coronary artery disease: a case-control study. *Hypertension* 2009;53:733-8.
54. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, *et al.* Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003;326:845-9.
55. Kajantie E, Eriksson JG, Osmond Clive, Thrburg K, Barker DJ. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring. *Stroke* 2009;40:1176-80.
56. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Paris Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
57. Sass N, Facca TA, Mesquita MRS. Hipertensão arterial crônica da gravidez. In: Moron AF, Camano L, Júnior LK. *Obstetrícia*. São Paulo: Manole; 2011. p. 383-91.
58. Germain AM, Romanik MC, Guerra I, *et al.* Endothelial dysfunction: a link among preeclampsia, recurrent pregnancy loss, and future cardiovascular events? *Hypertension* 2007;49:90-5.

59. Spinnato II JA, Freire S, Silva JL, *et al.* Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:1311-8.
60. Spinnato II JA, Freire S, Silva JL, *et al.* Antioxidant supplementation and premature rupture of the membranes: a planned secondary analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:433.E1-8.
61. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol* 2007;92:3517-22.
62. Okun ML, Roberts JM, Marsland AL, Hall M. How disturbed sleep may be a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a hypothesis. *Obstet Gynecol Surg* 2009;64:273-80.
63. Yeo S. Prenatal stretching exercises and autonomic responses: preliminary data and a model for reducing preeclampsia. *J Nurs Scholarsh* 2010;42:113-21.
64. Roelands J, Jamison MG, Lyerly AD, James AH. Consequences of smoking during pregnancy on maternal health. *J Women's Health* 2009;18:867-72.
65. Pouta A, Hartikainen AL, Sovio U, *et al.* Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy. *Hypertension* 2004;43:825-31.
66. Catalano P. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction* 2010;140:365-71.
67. Mikolajczyk RT, Zhang J, Ford J, Grewal J. Effects of interpregnancy interval on blood pressure in consecutive pregnancies. *Am J Epidemiol* 2008;168:422-26.
68. Hubel CA, Powers RW, Snaedal S, *et al.* C-reactive protein is elevated 30 years after eclamptic pregnancy. *Hypertension* 2008;51:1499-1505.
69. Catov JM, Bodnar LM, Ness RB, Barron SJ, Roberts JM. Inflammation and dyslipidemia related to risk of spontaneous preterm birth. *Am J Epidemiol* 2007;166:1312-9.
70. Jarvie E, Mouzon SH, Nelson SM, Sattar N, Catalano PM, Freeman DJ. Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring. *Clinical Science* 2010;119:123-9.
71. Canti IC, Komlós M, Costa SH, Ramos J, Capp E, Corleta HE. Risk factors for cardiovascular disease ten years after pre-eclampsia. *São Paulo Med J* 2010;128:10-3.