

Avaliação de alterações urinárias e função renal em gestantes com hipertensão arterial crônica

Urinary abnormalities and renal function in pregnant women with chronic hypertension

Autores

Guilherme Santos da Silva Júnior¹

Silvia Regina Moreira^{1,2}

Sonia K. Nishida¹

Nelson Sass¹

Gianna Mastroianni Kirsztajn¹

¹ Universidade Federal de São Paulo.

² Hospital do Rim.

Data de submissão: 25/08/2015.

Data de aprovação: 11/12/2015.

Correspondência para:

Guilherme Santos da Silva Júnior.
Universidade Federal de São Paulo.
Rua Botucatu, nº 740, 2.º
Andar, Vila Clementino, São Paulo, SP, Brasil.
CEP: 04023-900
E-mail: guilhermessjr@bol.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20160028

RESUMO

Introdução: O acometimento renal em gestantes portadoras de hipertensão arterial crônica (HAC) não é amplamente conhecido. **Objetivos:** 1- Descrever o perfil epidemiológico de pacientes com HAC; 2- Avaliar a ocorrência de alterações urinárias e de função renal (por meio de determinação sérica de creatinina, cistatina C e ritmo de filtração glomerular estimada - RFG_e); 3- Avaliar o desfecho das gestações em HAC. **Métodos:** Foram submetidas a avaliações clínicas e laboratoriais 103 gestantes com HAC (pressão arterial acima de 140/90 mmHg, identificada previamente à gestação ou até a 20ª semana). **Resultados:** As gestantes tinham 21-45 (média: 34) anos; 12,6% eram primigestas, 64,1% tiveram múltiplas gestações. A relação proteinúria/creatininúria em amostra isolada estava alterada em 5,2% casos (0-6,44 g/g), creatinina sérica estava elevada em 19,6% e cistatina C em 14,7%. Na avaliação das características da gestação em pacientes com HAC e seus recém-nascidos (RN) (*vs.* frequências nos casos com CKD-EPI cistatina C < 60 ml/min/1,73 m²), observou-se: 20,5% (33,3%) de nascidos pré-termo < 37 sem, 17,5% (22,2%) de RN com peso < 2500 g e 17,5% (22,2%) de RN pequeno para a idade gestacional (PIG); sobreposição de DHEG ocorreu em 24,7% (22,2%) dos casos. **Conclusão:** Alterações renais foram identificadas por proteinúria, creatinina e cistatina C séricas em 5,2%, 19,6 e 14,7% das gestantes. Os resultados sugerem que as fórmulas do CKD-EPI e MDRD também podem ter aplicabilidade nessa avaliação em gestantes. Detectou-se alta frequência de RN pré-termo ou com menos de 2500 g ao nascer ou PIG, assim como de sobreposição de DHEG (24,7%) em gestantes com HAC.

Palavras-chave: cistatina C; creatinina; gravidez de alto; hipertensão; proteinúria; taxa de filtração glomerular.

ABSTRACT

Introduction: Renal involvement in pregnant women with chronic hypertension is not widely known. **Objectives:** 1- To describe the epidemiological profile of pregnant women with chronic hypertension; 2- To evaluate urinary abnormalities (by urinalysis), renal function (serum creatinine and cystatin C, and estimated glomerular filtration rate (eGFR)); 3- To evaluate the pregnancy outcome in chronic hypertension. **Methods:** 103 pregnant women with chronic hypertension (blood pressure over 140/90 mmHg, detected previously to pregnancy or until the 20th week) were submitted to clinical and laboratorial evaluation. **Results:** Pregnant women were 21-45 (mean: 34) years-old. Protein/creatinine ratio in random urine was elevated in 5.2% (0.0-6.4g/g), serum creatinine in 19.6% and cystatin C in 14.7% of them. It was observed that characteristics of pregnant patients and their newborns (*vs.* frequencies of the cases with CKD-EPI cystatin C < 60 ml/min/1.73 m²) were: 20.5% (33.3%) of preterm birth < 37 weeks, 17.5% (22.2%) of birth weight < 2500g and 17.5% (22.2%) of small for gestational age; superimposed preeclampsia-eclampsia occurred in 24.7% (22.2%) of the cases. **Conclusions:** Renal abnormalities were detected by proteinuria, determinations of serum creatinine and cystatin C in 5.2, 19.6 and 14.7% of the cases. The results suggest that the formulas CKD-EPI and MDRD can have applicability in assessing renal function in pregnant women. It was also shown a high frequency of preterm birth or with < 2500g at birth or small for gestational age, as well as of superimposed preeclampsia-eclampsia (24.7%) in pregnant women with chronic hypertension.

Keywords: creatinine; cystatin C; glomerular filtration rate; high-risk; hypertension; pregnancy; proteinuria.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma das complicações médicas mais comuns na gravidez, ocorrendo em 6 a 8% dos casos.¹ A maior morbidade materna e perinatal coloca esta gestação como de alto risco, exigindo condições diferenciadas do ponto de vista assistencial.² Segundo informações da Organização Mundial da Saúde (OMS), o número de mortes maternas diminuiu 45% no mundo de 1990 a 2013.

No ano de 2013, cerca de 790 mulheres morreram todos os dias no mundo em decorrência de complicações da gestação ou do parto; a maioria dessas mortes ocorreram em regiões com poucos recursos e poderiam ter sido prevenidas. As causas primárias de morte foram hemorragia, HA, infecção e causas indiretas, sendo a maior parte devida à interação entre comorbidades preexistentes e a gestação. Em 2013, avaliando a taxa de mortalidade materna para cada 100.000 nascidos vivos, essa taxa foi 14 vezes maior em países em desenvolvimento do que a observada em países desenvolvidos.³ São consideradas hipertensas todas as gestantes com pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg. Entre as síndromes hipertensivas da gestação, a hipertensão arterial crônica (HAC) na gravidez diz respeito a todas as pacientes que apresentem HA anterior à gestação, assim como as que têm HA identificada pela primeira vez na gestação (PA medida em duas ocasiões), em período anterior à 20ª semana de gestação, perdurando além de 12 semanas pós-parto.⁴

Entre as formas de apresentação de hipertensão na gestação, a HAC tem incidência que varia de acordo com o serviço analisado, correspondendo a 30,0% a 61,5% do total das pacientes hipertensas, segundo diferentes estudos.^{5,6} A HAC complica 1 a 5% das gestações, mas esta estimativa é baseada em um pequeno número de estudos populacionais, incluindo publicações de mais de 20 anos atrás.⁷ As formas de HAC consideradas complicadas têm alteração da função renal e/ou função cardíaca e/ou evoluem com pré-eclâmpsia, e essa situação faz com que a gravidez muitas vezes seja interrompida assim que se atinja a maturidade fetal.⁶ Pré-eclâmpsia é definida por HA diagnosticada pela primeira vez após a 20ª semana de gestação, associada à presença de proteinúria de 24h igual ou superior a 0,3 g em pacientes.⁴ Alternativamente, podemos utilizar também a relação proteinúria/creatinúria com valor maior ou igual a 0,3.⁸

A eclâmpsia ocorre nos casos em que, além do quadro de pré-eclâmpsia, a paciente evolui com convulsões que não podem ser atribuídas a outras causas.⁴ Vale lembrar que, no mundo, 50.000 a 60.000 mulheres morrem todos os anos de pré-eclâmpsia, o que corresponde a 12% de todos os óbitos maternos.⁹

Embora alguns casos assintomáticos de doença renal e HA só sejam diagnosticados na gravidez, cabe ao nefrologista lembrar do impacto que a doença renal preexistente ou a HAC têm na gravidez.¹⁰ Apesar de a HAC na gravidez não ser uma condição incomum, o acometimento renal nesta condição é tema ainda pouco explorado, motivo pelo qual desenvolvemos o presente estudo, procurando avaliar a ocorrência de disfunção renal em um conceito abrangente.

MÉTODOS

GRUPOS DE ESTUDO

Foram selecionadas e avaliadas prospectivamente 103 gestantes com diagnóstico de HAC do Ambulatório de Pré-Natal do Departamento de Obstetrícia (Gravidez de Alto Risco) da UNIFESP. A seleção das gestantes com HAC foi feita de forma aleatória e seguindo as definições do *National High Blood Pressure Education Program*.¹¹ Foram excluídas pacientes com 18 anos ou menos e diagnóstico de pré-eclâmpsia no momento da entrevista, diabetes melito tipo 1 ou 2, e infecção do trato urinário (ITU), com base em resultado de urocultura no momento da coleta dos exames.

O grupo controle foi constituído por 22 gestantes e os critérios de inclusão corresponderam a idade superior a 18 anos, ausência de comorbidades prévias e de alterações nos exames de triagem laboratorial.

AValiação

O presente estudo é quantitativo, descritivo, observacional, longitudinal, comparativo e preponderantemente prospectivo. As gestantes com HAC responderam a um questionário, foi medida a pressão arterial e as mesmas foram submetidas a exames de sangue (dosagens de creatinina e cistatina C) e/ou urina (urinálise e relação proteína/creatinina na amostra isolada de urina). A medida da PA foi realizada com o aparelho de pressão digital automático Microlife BP3BTO-A (calibrado a cada 2 anos), aprovado pelo INMETRO e validado por protocolo da Sociedade Britânica de Hipertensão, com gestante em posição sentada, repouso de no

mínimo 5 minutos, sem estar de bexiga cheia.⁴ Foi realizada uma única medida da PA, independentemente do trimestre gestacional no qual se encontrava a paciente. As pacientes poderiam ter-se alimentado sem excessos antes da aferição da PA, visto que a aferição era feita em consulta de rotina.

No fim da gestação das pacientes com HAC, foi realizado o levantamento dos prontuários e avaliadas intercorrências durante a gestação, dados do parto e do recém-nascido. O grupo controle de 22 gestantes foi submetido aos mesmos exames laboratoriais das gestantes com HAC.

URINA 1

A análise de urina foi avaliada no mesmo dia da coleta, até duas horas depois, e incluiu a pesquisa de dismorfismo eritrocitário em caso de hematúria.

Foram consideradas como referências de normalidade: pH: 5,0-7,0; densidade: 1010-1030; glicose: < 4,0 mg/L; leucócitos: até 10/campo; hemácias: até 10/campo (hematúria significativa quando acima deste valor). O dismorfismo eritrocitário só foi pesquisado nos casos com > 10 hemácias/campo; se positivo (dismorfismo presente), o resultado foi medido em cruces. Nos casos com leucocitúria superior a 10/campo, foi solicitada urocultura, para excluir ITU.

RELAÇÃO PROTEÍNA/CREATININA NA URINA

A proteinúria e a creatinínúria foram determinadas utilizando-se amostra isolada de urina. Para proteinúria, usou-se o método colorimétrico do vermelho de pirogalol automatizado (Labtest), no Cobas Mira Plus - Roche, e, para a creatinínúria, o método do picrato alcalino automatizado, no equipamento Hitachi 912 - Roche. Com esses resultados, foi calculada a relação proteinúria/creatinínúria, expressa em g/g. Foram considerados valores anormais aqueles > 0,30g/g.⁴

CREATININA SÉRICA

Foi dosada pelo método do picrato alcalino, automatizado no equipamento Hitachi 912 - Roche, em soro. O resultado da creatinina sérica foi expresso em mg/dL e consideramos gestantes com creatinina sérica normal quando os valores eram inferiores ou iguais a 0,6 mg/dL.^{12,13}

CISTATINA C SÉRICA

A dosagem foi realizada no soro dos pacientes pela metodologia desenvolvida *in-house*, utilizando-se o sistema Luminex - citômetro de fluxo. Os resultados foram expressos em mg/L, tendo como referência uma curva-padrão com padrões obtidos do “kit” cistatina C - PET da DAKO. Os valores de referência para dosagem sérica de cistatina C são definidos de acordo com a faixa etária e mulheres com menos de 50 anos, a referência de normalidade varia de 0,55 a 1,15 mg/L e, acima deste último valor, foram considerados alterados (elevados).

RITMO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADO

Com base nos resultados dos exames laboratoriais coletados durante o estudo e nos dados obtidos no questionário, foi possível calcular o ritmo de filtração glomerular estimado (RFG_e) por meio das fórmulas de Cockcroft-Gault, *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI creatinina), CKD-EPI cistatina C e CKD-EPI creatinina-cistatina C.¹⁴⁻¹⁷

ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Para as variáveis de natureza quantitativa (numérica) foram calculadas média, valor mínimo, valor máximo e desvio-padrão. Em todas as conclusões obtidas por meio das análises inferenciais foi utilizado o nível de significância α igual a 5%. As análises estatísticas foram realizadas com o software “*Statistical Package for the Social Sciences*” (SPSS), versão 15.0 para o Windows e “R-program”, versão 2.11.0.

RESULTADOS

Entre as gestantes portadoras de HAC, a idade variou de 21 a 45 anos, com média de 34 anos. As idades gestacionais das pacientes quando entrevistadas variaram de 8 a 38 semanas, com média de 22 semanas. Predominaram multigestas (64,1%) e múltiparas (52%); observou-se baixa frequência de primigestas (12,6%). Dos 22 casos com DHEG prévia, 19 (86,4%) tiveram pré-eclâmpsia e três (13,6%) tiveram eclâmpsia. A HA foi diagnosticada na gestação atual em 14,9% dos casos, entre os quais 20,0% tinham antecedente de DHEG. Outras

características relacionadas à doença hipertensiva das pacientes com HAC são descritas na Tabela 1. Algumas gestantes com HAC tinham antecedentes de nefropatia, como: insuficiência renal crônica que evoluiu posteriormente com transplante renal (dois casos), nefropatia por IgA (1), glomerulopatia por lesões mínimas (1), glomeruloesclerose segmentar e focal (1), insuficiência renal aguda de etiologia indeterminada (1), proteinúria leve (1)-sem indicação de biópsia renal, e pielonefrite histológica (1). Dos casos associados a relato de nefropatia prévia (7,8%), 62,5% tinham idades até 35 anos.

Os grupos HAC e controle apresentaram o mesmo perfil quanto a raça ($p = 0,646$), idade gestacional ($p = 0,712$), número de gestações ($p = 0,128$), abortamento prévio ($p = 0,660$), IMC ($p = 0,070$), além dos seguintes resultados laboratoriais: níveis de cistatina C sérica ($p = 0,071$), achados da urinálise, como pH ($p = 0,117$), densidade ($p = 0,230$), presença de glicose ($p > 0,999$), leucócitos ($p = 0,187$), hemácias ($p = 0,192$), dismorfismo eritrocitário ($p > 0,999$) e relação proteinúria/creatininúria ($p = 0,583$). O grupo HAC apresentou maior porcentagem de indivíduos com mais de 35 anos de idade ($p = 0,002$), quando comparado ao grupo controle.

ACHADOS DURANTE A GESTAÇÃO

Os exames laboratoriais se encontram descritos na Tabela 2.

Os valores de creatinina sérica variaram de 0,36 a 2,8 mg/dL, com mediana de 0,51 mg/dL e média de $0,56 + 0,27$ mg/dL. Os valores de cistatina C variaram de 0,54 a 3,14 mg/L, com mediana de 0,90 mg/L e média de $0,97 + 0,35$ mg/L. O grupo HAC apresentou maior porcentagem de indivíduos com creatinina sérica alterada ($p = 0,023$) quando comparado ao grupo controle. As médias de creatinina sérica e cistatina C sérica do grupo controle tiveram valores semelhantes aos de HAC sem nefropatia prévia (valores normais para gestantes); já as pacientes com HAC e nefropatia prévia tiveram um valor médio bem superior.

Os grupos HAC e controle também apresentaram o mesmo perfil quanto às estimativas RFGe pelas fórmulas CKD-EPI creatinina ($p = 0,824$), CKD-EPI creatinina-cistatina C ($p = 0,203$), MDRD ($p = 0,244$) e Cockcroft-Gault ($p = 0,915$). O grupo HAC apresentou maior porcentagem de indivíduos com menores RFGe pelo CKD-EPI cistatina C ($p = 0,010$) quando comparado ao grupo controle. Na avaliação

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DAS GESTANTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL CRÔNICA

Características	Valores
Descobriram HA na gestação atual	14,9%
Tempo de conhecimento da HA (anos)	≤ 5a 60,4%
	> 5a e ≤ 10a 23,7%
	> 10a 15,9%
	total 100,0%
Nefropatia prévia	7,8%
Tratamento medicamentoso da HA prévio à gestação	79,6%
Número de drogas no tratamento da HA prévia*	uma 66,6%
	duas 29,5%
	três ou mais 3,9%
	total 100,0%
IMC pré-gestacional (kg/m ²)*	< 25 24,2%
	25 a 29,9 29,3%
	> ou = 30 46,5%
	total 100%
Antecedente familiar de HA n/n total (%)	97/100 (97%)
Antecedente familiar de pré-eclâmpsia-eclâmpsia n/n total (%)	7/97 (7,2%)
Pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg**	24,3%
Pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg**	28,2%

Freq.- frequência; HA- hipertensão arterial; IMC- índice de massa corpórea; Tto- tratamento; *Quatro casos não sabiam referir essa informação; **Aferido uma vez em apenas uma consulta.

TABELA 2 DISTRIBUIÇÃO DOS EXAMES LABORATORIAIS DAS GESTANTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL CRÔNICA (HAC) E DO GRUPO CONTROLE (N = 22)

		HAC		controle		p
Creatinina sérica	normal	82	80,4%	22	100,0%	0,023 ^b
	alterado	20	19,6%	-	-	
	total	102	100%	22	100%	
Cistatina C sérica	normal	87	85,3%	22	100,0%	0,071 ^b
	alterado	15	14,7%	-	-	
	total	102	100%	22	100%	
Urina I: pH	normal	93	95,9%	19	86,4%	0,117 ^b
	alterado	4	4,1%	3	13,6%	
	total	97	100%	22	100%	
Densidade	normal	94	96,9%	20	90,9%	0,230 ^b
	alterado	3	3,1%	2	9,1%	
	total	97	100%	22	100%	
Glicose	normal	94	96,9%	22	100,0%	> 0,999 ^b
	alterado	3	3,1%	-	-	
	total	97	100%	22	100%	
Leucócitos	normal	38	39,2%	12	54,5%	0,187 ^a
	alterado	59	60,8%	10	45,5%	
	total	97	100%	22	100%	
Hemácias	normal	81	83,5%	21	95,5%	0,192 ^b
	alterado	16	16,5%	1	4,5%	
	total	97	100%	22	100%	
Dismorfismo eritrocitário	ausente	93	95,9%	22	100,0%	> 0,999 ^b
	presente	4	4,1%	-	-	
	total	97	100%	22	100%	
Relação proteinúria/ creatininúria	normal	92	94,8%	22	100,0%	0,583 ^b
	alterado	5	5,2%	-	-	
	total	97	100%	22	100%	

^aQui-quadrado de Pearson, ^bExato de Fisher ou sua extensão.

do RFGe das gestantes com HAC, a fórmula CKD-EPI cistatina C detectou níveis < 60 ml/min em 9,0% dos casos. As fórmulas de Cockcroft-Gault, MDRD (sem ajuste para a superfície corpórea), CKD-EPI creatinina e CKD-EPI creatinina-cistatina C detectaram valores inferiores a 60 ml/min de RFGe com frequências similares entre si nessas pacientes com HAC (2%, 2%, 2% e 3%, respectivamente). Na avaliação geral dos dados, constatamos que 75% das pacientes com HAC e nefropatia prévia tinham RFGe superior ou igual a 60 ml/min/1,73 m² quando utilizamos as fórmulas de Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI creatinina e CKD-EPI creatinina-cistatina C, no entanto ao utilizar a fórmula CKD-EPI cistatina C, constatamos 50% com RFGe superior ou

igual a 60 ml/min/1,73 m². Hematúria significativa nas gestantes com HAC ocorreu em 16,5% (16/97) dos casos, correspondendo a 13,3% (12/90) das gestantes sem nefropatia prévia *vs.* 57,1% (4/7) daquelas com nefropatia prévia, em sua maioria com dismorfismo positivo no último grupo. Quanto à relação proteinúria/creatininúria nos casos de HAC com antecedente de nefropatia, 42,8% (3/7) tiveram valores alterados, enquanto que nos casos de HAC sem nefropatia, apenas 2,1% (2/95) tiveram valores alterados. A presença ou ausência do antecedente de DHEG não se associou a alterações laboratoriais importantes nos dois grupos, no que diz respeito à creatinina e cistatina C séricas ou anormalidades urinárias.

ACHADOS DE PARTO E PUERPÉRIO

Na avaliação de dados de parto e puerpério das gestantes com HAC, houve perda de seguimento de 19,5% das pacientes. Não houve óbito materno ou fetal entre as pacientes que ficaram em acompanhamento após o parto. Nas Tabelas 3 e 4, encontram-se dados obstétricos das gestantes com HAC ao final da gestação e dos RN.

Os grupos com e sem DHEG sobreposta no pós-parto apresentaram níveis semelhantes de TFGe pelo CKD-EPI creatinina ($p = 0,776$), CKD-EPI cistatina C ($p = 0,252$), CKD-EPI creatinina-cistatina C ($p = 0,376$), MDRD ($p = 0,426$) e Cockcroft-Gault ($p = 0,931$). Na comparação do desfecho da gestação das pacientes com HAC associada ou não à nefropatia prévia, ambos os grupos apresentaram o mesmo perfil quanto à idade gestacional ($p = 0,877$), classificação que correlaciona peso e idade gestacional ($p = 0,999$), diabetes gestacional ($p = 0,246$) e DHEG sobreposta ($p > 0,999$). Considerando-se apenas as gestantes com HAC que apresentaram resultados de CKD-EPI cistatina C inferior a 60 ml/min/1,73 m², que são nove casos, ao fim do estudo 55,6% evoluíram com parto cesariana e 22,2% com sobreposição de DHEG; em relação aos seus respectivos RN, 33,3% eram prematuros, 22,2% tinham peso ao nascimento inferior a 2.500g e 22,2% eram RN Pequenos para Idade Gestacional. Na avaliação das gestantes portadoras HAC com antecedente de DHEG, 27,7% tiveram novo episódio de DHEG ao final da gestação atual, e 24,2% das gestantes sem antecedente de DHEG tiveram DHEG ao final do presente estudo. Na Tabela 5 são descritas as características das gestantes com HAC que evoluíram com DHEG até o final deste estudo. A incidência de pré-eclâmpsia no

total de nulíparas (no início da pesquisa) foi de 20% (3/15).

DISCUSSÃO

ASPECTOS CLÍNICOS MATERNOS (TABELA 1)

Como muitas mulheres têm engravidado em idade mais avançada ao longo de suas vidas, a HA tem-se tornado cada vez mais comum na gestação.¹⁸ A média de idade das nossas pacientes com HAC no presente estudo foi de 34 anos. Tem-se descrito maior risco de HAC na gestação em pacientes acima de 30 anos e principalmente acima de 35 anos.^{19,20} Nas gestantes com HAC avaliadas, predominaram multigestas (64,1%) e múltiparas (52%). A frequência de primigestas (12,6%) ficou não muito distante dos 18% encontrados por Sibai *et al.*²¹ Encontramos 21% de pacientes com antecedente de DHEG. Esse achado é muito importante, uma vez que pacientes com antecedente de pré-eclâmpsia têm risco pelo menos três vezes maior de desenvolver hipertensão arterial no futuro.²² No grupo com HAC, em 7,8% dos casos havia relato de doença renal prévia, sendo que deste grupo, 62,5% tinham idade até 35 anos. Quando do início do presente estudo, o tempo de evolução da HA era menor ou igual a 5 anos em 60,4% dos casos, enquanto Ruiz *et al.*²³ descreveram 71,2% em sua casuística. A maioria usava uma (63,4%) ou duas (28%) medicações, demonstrando que não se tratava de hipertensão arterial de difícil controle.

Entre as possíveis causas de HA, o uso prévio de anticoncepcional foi detectado em 23%, mas drogas ilícitas e álcool não foram achados comuns. Cinco tinham usado droga ilícita previamente (quatro usaram cocaína e uma, maconha), mas relataram

TABELA 3 DISTRIBUIÇÃO DE CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS DAS GESTANTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL CRÔNICA APÓS O PARTO E DOS RECÉM-NASCIDOS

Características	Valores		
Tipo de parto	normal n (%)	27	32,9%
	cesárea	55	67,1%
	Total	82	100,0%
Diabetes gestacional	sim n (%)	10	12,0%
	não	73	88,0%
	Total	83	100,0%
DHEG sobreposta	sim n (%)	21	24,7%
	não	64	75,3%
	Total	85	100,0%

DHEG- doença hipertensiva específica da gestação (pré-eclâmpsia ou eclâmpsia).

TABELA 4 DISTRIBUIÇÃO DE CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS DAS GESTANTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL CRÔNICA (HAC) APÓS O PARTO E DOS RECÉM-NASCIDOS

Características	Valores		
Idade gestacional (semanas)	n	83	
	média	37,1	
	mediana	38,0	
	mínimo-máximo	26,0-41,9	
	desvio-padrão	3,0	
Classificação quanto a idade gestacional	RN Termo n (%)	66	79,5%
	RN Pré-termo	17	20,5%
	Total	83	100,0%
Peso (em gramas)	n	80	
	média	2863,3	
	mediana	2922,5	
	mínimo-máximo	500,0-4165,0	
	desvio-padrão	696,0	
Peso ao nascer (classificação 1)*	peso adequado n (%)	34	42,5%
	peso insuficiente	32	40%
	baixo peso	9	11,2%
	muito baixo peso	2	2,5%
	muitíssimo baixo peso	3	3,8%
Peso ao nascer (classificação 2)*	< 2500g n (%)	14	17,5%
	> ou = a 2500g	66	82,5%
Classificação quanto a peso x idade gestacional*	PIG n (%)	14	17,5%
	AIG	63	78,8%
	GIG	3	3,7%
	Total	80	100,0%

AIG- adequado para idade gestacional; GIG- grande para idade gestacional; PIG- pequeno para idade gestacional; RN- recém-nascido. * dados disponíveis para 80 gestantes.

ter parado antes da atual gestação. Enfatizamos que 72% das gestantes com HAC tiveram IMC pré-gestacional superior a 25 kg/m², com um grande número de obesas (44,7%). Confirmando a tendência descrita, o grupo controle de gestantes também apresentou número expressivo de mulheres com IMC acima de 25 kg/m². Em estudo retrospectivo realizado no Hospital São Paulo (1985-86), a prevalência de obesidade entre gestantes com HAC era de 17%.² Na verdade, tem ocorrido um aumento no número de pessoas com excesso de peso na população brasileira, e essa condição vem tornando-se assim um problema de saúde pública.²⁴

Vale salientar que a história familiar de HA é considerada o principal fator capaz de predizer o

desenvolvimento da doença²⁵ e, no presente estudo, tal antecedente foi descrito em 97% dos casos. Também se tem relatado que o antecedente familiar de pré-eclâmpsia é significativamente mais associado à ocorrência de síndromes hipertensivas gestacionais²⁶ e o antecedente familiar de DHEG (pré-eclâmpsia ou eclâmpsia) esteve presente em 7,2% dos casos.

ASPECTOS LABORATORIAIS MATERNOIS (TABELA 2)

A) RFG POR FÓRMULAS A PARTIR DA CREATININA E CISTATINA C

Utilizamos fórmulas para a estimativa do RFG nas gestantes, embora essa prática ainda careça de padronização e não possa ser recomendada. Os resultados foram bastante variáveis em função da equação utilizada. A detecção de déficit de função renal na gestação é um

TABELA 5 DISTRIBUIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DAS GESTANTES QUE EVOLUÍRAM COM DHEG (PRÉ-ECLÂMPSIA OU ECLÂMPSIA) SOBREPOSTA À HIPERTENSÃO ARTERIAL CRÔNICA

Raça n (%)	n = 21
Negra	1 (4,8)
Branca	4 (19,0)
Parda	16 (76,2)
Idade (anos)	
édia e desvio-padrão	35 e 4,86
Idade > 35 anos n (%)	12 (57,1)
IMC pré-gestacional (kg/m ²) n (%)	n = 19
< 25	2 (10,5)
25 a 29,9	8 (42,1)
≥ 30	9 (47,4)
Nulípara n (%)	3 (14,2)
Tabagismo prévio n (%)	2 (10,0)
Tempo de evolução da HA n (%)	n = 20
≤ 10 anos	15 (75,0)
> 10 anos	5 (25,0)
DHEG prévia n (%)	5 (23,8)
DHEG familiar n (%)	1 (5,0)
Prematuridade na gestação atual n (%)	10 (52,6)
Baixo-peso ao nascer (< 2499 g) n (%)	6 (35,2)
PIG na gestação atual n (%)	4 (23,5)
Creat sérica > 0,6 mg/dL n (%)	4 (19,0)
Cist C sérica (> 1,15 mg/L) n (%)	3 (15,0)
RPC urinária elevada > 0,3 n (%)	2 (10,0)

Cist C- cistatina C; Creat- creatinina; IMC- índice de massa corpórea; DHEG- doença hipertensiva específica da gestação; PIG- pequeno para a idade gestacional; RPC- relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina.

achado relevante, uma vez que independentemente da existência de outros fatores de risco, a doença renal aumenta de forma substancial o risco de evolução desfavorável na gestação, tanto para a mãe, quanto para o RN.²⁷ Na avaliação da função renal baseada nas dosagens séricas de creatinina e cistatina C, 19,6 e 14,7% dessas determinações estavam elevadas, respectivamente. Considera-se que a cistatina C sérica seja um marcador de filtração glomerular bastante útil, por não sofrer interferências comuns no caso da creatinina sérica, por exemplo. Esta última pode apresentar variações em função do sexo, idade, massa muscular e interferentes no processo de dosagem do analito, entre outros.²⁸ Avaliando a TFG das gestantes com HAC estimada por diferentes equações, observamos que a fórmula CKD-EPI cistatina C detectou níveis inferiores a 60 ml/min em 9%

dos casos, uma frequência bem superior às das demais fórmulas. É possível que a fórmula do CKD-EPI cistatina C seja a mais sensível para a detecção de perda de função renal neste grupo, embora não possamos afirmar, por falta de um marcador padrão-ouro para comparação no presente estudo.

De fato, segundo alguns autores, as equações baseadas no uso da cistatina C sérica têm valores mais confiáveis na aferição da RFGe com altíssima acurácia e habilidade de prever doença renal crônica e RFGe inferior a 60 ml/min/1,73m².²⁹ Até o presente momento, entretanto, não existem fórmulas acuradas para calcular RFGe em gestantes com ou sem doença renal crônica.³⁰ Consideramos que a cistatina C poderia ser uma alternativa interessante na avaliação da função renal em grávidas. Neste estudo, tal marcador aplicado a uma fórmula para a estimativa de TFG glomerular (CKD-EPI cistatina C) foi capaz de distinguir gestantes com HAC dos controles. Babay *et al.*³¹ documentaram forte correlação positiva entre os valores de cistatina C e creatinina sérica, assim como correlação negativa entre a RFGe e a cistatina C em gestantes saudáveis, levando-os a considerar a cistatina C como um bom marcador precoce de alteração da função renal na gestação. Contudo, não existe um consenso no que se refere à utilização da cistatina C na avaliação da função renal das gestantes.^{31,32} Quando comparadas as estimativas da RFGe entre as pacientes com HAC (com e sem nefropatia associada) e controles, fica evidente que as TFG são menores nas pacientes com HAC que nas gestantes controle e também menores quando há nefropatia associada que na sua ausência. Essas diferenças ficaram mais aparentes com a utilização das fórmulas do CKD-EPI e do MDRD. Esses resultados sugerem que tais fórmulas possivelmente têm aplicabilidade na avaliação de gestantes, após confirmação de resultados como os nossos, em estudos prospectivos mais amplos com essa finalidade específica utilizando o padrão-ouro (por exemplo, *clearance* de inulina), como comparador entre as diferentes fórmulas. Na literatura, encontramos trabalhos que usaram *clearance* de inulina em gestantes. Essa questão é controversa, visto que ao comparar *clearance* de inulina e fórmula do MDRD em um grupo de gestantes (incluindo gestantes saudáveis, com alteração de função renal e algumas com pré-eclâmpsia), outros pesquisadores constataram que a fórmula do MDRD subestima a TFG durante a gestação e seu uso não é recomendado na prática clínica.³³

B) RELAÇÃO PROTEINÚRIA/CREATININÚRIA

Foram observados níveis elevados da relação proteinúria/creatininúria em 5,2% das pacientes com HAC no momento da avaliação. Sabidamente, esse achado é motivo de preocupação e desencadeia um processo de investigação em qualquer contexto.³⁴ Nas síndromes hipertensivas que ocorrem na gestação, 10 a 20% apresentam proteinúria entre suas manifestações,³⁵ principalmente em mulheres com hipertensão preexistente, pré-eclâmpsia prévia e diabetes melito.³⁶

C) EXAME DE URINA

Em relação ao exame de urina, além do achado de proteinúria já comentado, leucocitúria foi um achado frequente na análise de 61% das gestantes, mas raramente se documentou ITU nesses casos, como já relatado. Vale salientar que leucocitúria foi atribuída em alguns casos à contaminação da amostra de urna coletada por vulvovaginite, sem ITU; pequenas leucocitúrias podem decorrer de descuido na assepsia por ocasião da coleta. Independentemente de qualquer coisa, uroculturas foram colhidas nesses casos para verificar se havia ITU.

Não houve alterações significativas de pH urinário e glicosúria. Hematúria foi detectada em 16,5% dos casos de HAC, e era dismórfica em um quarto deles. Essa frequência aproxima-se dos valores máximos descritos na população geral.³⁷ Vale ressaltar que o acometimento renal demonstrado pela presença de hematúria também foi uma característica mais evidente no grupo de HAC com nefropatia prévia (50% delas), assim como a detecção de proteinúria (relação proteinúria/creatininúria elevada em 42,8% *vs.* 2,1% naqueles sem nefropatia).

EVOLUÇÃO DA GRAVIDEZ, DOS PARTOS E DOS RN DE HIPERTENSAS CRÔNICAS (TABELAS 3 E 4)

Na nossa casuística, observou-se alta taxa de partos cesarianos (67,1%); há estudos que citam incidências de 29% a 60% entre pacientes com HAC.^{38,39} Entre os 83 casos com dados disponíveis após o parto, não há relatos de RN natimortos, embora este achado seja sabidamente mais frequente em gestantes com hipertensão sobreposta à pré-eclâmpsia,⁴⁰ nem de óbitos perinatais, apesar de haver uma maior incidência desses quando se trata de gestantes com HAC.⁴¹ As gestantes com HAC, quando estão com

pressão arterial elevada, também têm maior risco de evoluir com descolamento prematuro de placenta e parto prematuro.⁴² Na nossa casuística, tivemos apenas um caso de descolamento prematuro e 20,5% dos casos evoluíram com parto prematuro. Em alguns estudos prospectivos envolvendo gestantes com HAC, a incidência de parto prematuro variou de 34 até 70%.^{39,43} Vale salientar que a prevalência de partos prematuros no Hospital São Paulo em 1985-1986, entre gestantes com HAC, era de 30%.² Na nossa casuística, observou-se peso ao nascimento inferior a 2.500 g em 17,5% dos casos, achado semelhante ao de outros autores, que citam 21% e 22%.^{23,44} Das gestantes com HAC avaliadas, 17,5% evoluíram com RN pequeno para a idade gestacional. O risco de eventos adversos como RN pequeno para a idade gestacional é maior em gestantes com alguma doença hipertensiva na gestação⁴⁰ e tanto maior quanto maior for o nível pressórico em gestantes sabidamente portadoras de HAC.³⁵ Nas gestantes com HAC, há estudos citando incidências de RN pequenos para a idade gestacional de 15% até 43%.^{39,41,43} No Hospital São Paulo, em 1985-1986, a prevalência de RN pequeno para a idade gestacional entre gestantes com HAC era de 20%,² muito próximo aos valores que encontramos.

GESTANTES QUE EVOLUÍRAM COM DHEG SOBREPOSTA À HAC (TABELA 4)

Em pacientes com antecedente de DHEG, as médias da relação proteinúria/creatininúria e a função renal foram normais, achados semelhantes aos de Mangos *et al.*⁴⁵ Também não se observou diferença significativa entre ter ou não DHEG prévia em relação aos níveis séricos de creatinina e cistatina C, assim como à presença de alterações urinárias. Em estudo de Sibai *et al.*,²¹ evidenciou-se que gestantes portadoras de HAC e com proteinúria prévia têm três vezes mais chance de parto prematuro (idade gestacional inferior a 35 semanas) do que as que não têm proteinúria. No presente estudo, quando comparamos os grupos de pacientes com HAC que evoluíram com parto a termo e pré-termo, a urinálise dos dois grupos foi semelhante. Da mesma forma, não se constatou por meio da estimativa da TFG déficit de função renal que pudesse ser correlacionado com maior risco de evolução para parto pré-termo nas gestantes com HAC. No nosso estudo, 12% dos casos de HAC estavam associados a diabetes gestacional.

Em pacientes com diabetes gestacional tratadas, a obesidade pré-gestacional é um fator mais relevante na doença hipertensiva.⁴⁶ A sobreposição de DHEG e HAC ocorreu em 24,7% dos casos, caracterizando uma incidência cujos percentuais são próximos a outros estudos prospectivos já realizados.^{39,47} Entre as gestantes com antecedente de DHEG, 27,7% (5/18) apresentaram DHEG novamente ao fim da gestação, achado semelhante ao do estudo de Sibai *et al.*,²¹ que encontraram sobreposição em 32% dos casos.

A incidência de idade mais avançada foi bem superior aos 26% encontrada por Sibai *et al.*,²¹ cujo estudo também não achou correlação da idade com maior da incidência de pré-eclâmpsia. Já Liu e Zhang²⁰ observaram que pacientes com idade acima de 35 anos apresentaram maior risco não só de ter pré-eclâmpsia, como também diabetes gestacional, parto cesariano, parto prematuro, RN com baixo peso ao nascimento e mortalidade perinatal. O IMC elevado e, em especial a obesidade, é um fator de risco para pré-eclâmpsia.^{47,48} Na nossa casuística, entre as pacientes que evoluíram com pré-eclâmpsia, 47,3% tinham obesidade pré-gestacional e, se incluirmos as gestantes com IMC superior a 25kg/m², esse percentual passa para 89,5%. Das gestantes com sobreposição a DHEG, 45% tinham antecedente de hipertensão arterial por um período de tempo superior a 5 anos. Pacientes com HAC cujo tempo de evolução da hipertensão arterial é superior a 4 anos, segundo outros autores, de fato, têm maior chance de sobreposição de pré-eclâmpsia em nova gestação.^{21,41} Na nossa casuística, o parto prematuro ocorreu em 52,6% das pacientes que evoluíram com DHEG, em oposição a apenas 10,9% das pacientes com HAC que não tiveram DHEG, achados que se assemelham aos de Chapell *et al.*,⁴⁷ que encontraram frequências de 51 e 15%, respectivamente. Entre as pacientes que evoluíram com pré-eclâmpsia, 23% dos recém-nascidos eram pequenos para idade gestacional. Sibai *et al.*,²¹ por sua vez, relataram 13%. Entre nossas pacientes, apenas duas (9,5%) com relato prévio de nefropatia evoluíram com DHEG sobreposta. Independente de terem HAC, gestantes com doença renal têm maior risco de evolução adversa tanto para a mãe quanto para o RN, e gastam mais recursos do que a gestante sem doença renal.⁴⁹ De fato, diante de gestante com doença renal, está implícito um maior risco de pré-eclâmpsia.^{47,49} Fischer *et al.*,²⁷ em estudo com 37 pacientes com insuficiência renal moderada

e grave, observaram evolução para pré-eclâmpsia de 58% e 64% dos casos, respectivamente. É importante destacar que, no momento em que foram realizados os exames, não havia proteinúria revelando DHEG em 90% dos casos. Em pacientes que evoluem com pré-eclâmpsia, a proteinúria é um dos marcadores que ajudam na definição de conduta perante a gestação. Mesmo na avaliação com o teste da fita reagente, este exame é considerado bom para predizer o risco de eventos adversos.⁵⁰ Entretanto, Sibai *et al.*²¹ não acharam correlação entre proteinúria (> 0,3 g/24h) e maior incidência de pré-eclâmpsia.

Por fim, pode-se dizer que, apesar de tais gestantes com HAC estarem em geral sob tratamento anti-hipertensivo, apresentavam 15 a 20% de déficit de filtração glomerular na avaliação por diferentes marcadores, que ficou mais evidente com as determinações de creatinina sérica e da RFG pelo CKD-EPI cistatina C.

É notória, nesse grupo, a alta frequência de DHEG superajuntada e de RN prematuros ou com peso < 2.500g ou pequenos para a idade gestacional, que fica mais evidente no grupo de gestantes com HAC e déficit de filtração glomerular pelo CKD-EPI cistatina C.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Os autores consideram como limitações do estudo a falta de um exame padrão-ouro para a avaliação de RFG, como já discutido, para comparação com os resultados encontrados pelas fórmulas de estimativa do RFG.

Também limita a análise a perda de seguimento ambulatorial de algumas grávidas após o parto.

CONCLUSÃO

O presente estudo chama a atenção para a situação da gestante com HAC e os riscos que esta condição acarreta para a mãe e para o RN. A avaliação da função renal no seu sentido mais amplo, envolvendo as alterações urinárias, com destaque para proteinúria, e o acometimento da filtração glomerular, ainda não foi suficientemente estudada na gestação. Pior que isso, mesmo já sendo conhecidos os riscos de uma eventual má evolução de parte das gestantes com síndromes hipertensivas na gestação, com frequência essas pacientes não mantêm o acompanhamento médico após o parto e ficam expostas a complicações como hipertensão arterial mantida e progressão de doença renal crônica, frequentemente assintomáticas até que os quadros se agravem.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio financeiro da FAPESP (processo 2014/00213-7).

REFERÊNCIAS

- Zamorski MA, Green LA. NHBPEP report on high blood pressure in pregnancy: a summary for family physicians. *Am Fam Physician* 2001;64:263-70.
- Sass N, Moron AF, El-Kadre D, Camano L, De Almeida PAM. Contribuição ao estudo da gestação em portadoras de hipertensão arterial crônica. *Rev Paul Med* 1990;108:261-6.
- World Health Organization. Trends in maternal mortality: 1990 to 2013. Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, The World Bank and the United Nations Population Division. Suíça; 2014 [acesso 14 Mai 2014]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112682/2/9789241507226_eng.pdf?ua=1 e http://www.who.int/gho/maternal_health/mortality/maternal/en/index1.html
- Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:1-51.
- Afifi Y, Churchill D. Pharmacological treatment of hypertension in pregnancy. *Curr Pharm Des* 2003;9:1745-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1381612033454487>
- Kahhale S. Hipertensão Arterial Crônica. In: Zugaib M, Bittar RE. Protocolos assistenciais clínica obstétrica da Faculdade de Medicina da USP. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p.145.
- Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g2301. PMID: 24735917 DOI:<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2301>
- American College of Obstetrician and Gynecologists/Task Force in Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy-Practice Guideline. Washington: American College of Obstetrician and Gynecologists. 2013.p.100. [Acesso 25 Out 2010]. Disponível em: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>
- Clausen TD, Bergholt T. Chronic hypertension during pregnancy. *BMJ* 2014;348:g2655. PMID: 24736417 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2655>
- Paller MS. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:314-21.
- 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.
- Coelho TM, Torloni MR, Sass N. Síndromes hipertensivas na gravidez: Exames laboratoriais e sua relevância. In: Camano L, Moron AF, Sass N. Hipertensão arterial e nefropatias na gravidez. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p.123-37.
- Pinheiro CC, Woronik V. Glomerulopatias e gestação. In: Barros RT, Alves MAR, Dantas M, Kirsztajn GM, Sens YAS. Glomerulopatias: patogenia, clínica e tratamento. São Paulo: Sarvier; 2012. p.562-80.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41. PMID: 1244564 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000180580>
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al.; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53:766-72. PMID: 17332152 DOI: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2006.077180>
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12. PMID: 19414839 DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al.; CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *New Eng J Med* 2012;367:20-9. PMID: 22762315 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1114248>
- Palma-Reis I, Vais A, Nelson-Piercy C, Banerjee A. Renal disease and hypertension in pregnancy. *Clin Med (Lond)* 2013;13:57-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.13-1-57>
- Baragou S, Goeh-Akue E, Pio M, Afassinou YM, Atta B. Hypertension and pregnancy in Lome (sub-Saharan Africa): epidemiology, diagnosis and risk factors. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2014;63:145-50. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ancard.2014.05.006>
- Liu X, Zhang W. Effect of maternal age on pregnancy: a retrospective cohort study. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:2241-6.
- Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;339:667-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199809033391004>
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:974. PMID: 17975258 DOI:<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39335.385301.BE>
- Ruiz Anguas J, Castelazo Morales E, Suárez del Puerto H, Martínez Moreno F, Alvarez Valenzuela J, Bolaños Ancona RA. Perinatal results in patients with chronic hypertension at the National Institute of Perinatology. *Ginecol Obstet Mex* 2001;69:143-50. PMID: 11452412
- Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel 2014 - Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. [Acesso 25 Out 2015]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/abril/15/PPT-Vigitel-2014-.pdf>
- Goldstein IB, Shapiro D, Weiss RE. How family history and risk factors for hypertension relate to ambulatory blood pressure in healthy adults. *J Hypertens* 2008;26:276-83. PMID: 18192842 DOI:<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f15c27>
- Suleiman AK. Risk factors on hypertensive disorders among Jordanian pregnant women. *Glob J Health Sci* 2013;6:138-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.5539/gjhs.v6n2p138>
- Fischer MJ, Leherz SD, Hebert JR, Parikh CR. Kidney disease is an independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 2004;43:415-23. DOI:<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.10.041>
- Prates AB, Amaral FB, Vacaro MZ, Gross JL, Camargo JL, Silverio SP. Avaliação da filtração glomerular através da medida da cistatina C sérica. *J Bras Nefrol* 2007;29:48-55.
- Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2008;70:10-7. PMID: 18793543 DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CNP70010>
- Vellanki K. Pregnancy in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20:223-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2013.02.001>
- Babay Z, Al-Wakeel J, Addar M, Mittwalli A, Tarif N, Hamad D, et al. Serum cystatin C in pregnant women: reference values, reliable and superior diagnostic accuracy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005;32:175-9.
- Saxena AR, Ananth Karumanchi S, Fan SL, Horowitz GL, Hollenberg NK, Graves SW, et al. Correlation of cystatin-C with glomerular filtration rate by inulin clearance in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2012;31:22-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/10641955.2010.507845>
- Smith MC, Moran P, Ward MK, Davison JM. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG* 2008;115:109-12. PMID: 17970797 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01529.x>

34. Bastos MG, Andriolo A, Kirsztajn GM. World Kidney Day 2011 albuminuria and creatinine: simple, inexpensive and essential tests in the course of chronic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2011;33:1-7. DOI:<http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002011000100001>
35. Beaufils M. Hypertension in pregnancy. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001;94:1077-86. PMID: 11725713
36. Wannmacher L. Manejo da hipertensão na gestação: o pouco que se sabe. Uso racional dos medicamentos: temas selecionados 2004;1:1-6 [Acesso 1 Jun 2014]. Disponível em: http://bvs.ms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE_URM_HIP_1004.pdf
37. Kirsztajn GM. Hematúrias. In: Kirsztajn GM. Discutindo casos clínicos: doenças renais. São Paulo: Livraria Balieiro; 2011. p.43-59.
38. Iñigo Riesgo CA, Torres Gómez LG, Vargas González A, Angulo Vázquez J, Espinoza Ortegón MA. Chronic high blood pressure in 110 pregnant women. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76:202-10. PMID: 18798419
39. Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:410-6. PMID: 8059820 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(94\)90276-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(94)90276-3)
40. Allen VM, Joseph K, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004;4:17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-4-17>
41. Sun Y, Yang YL, Yang HX. Maternal and perinatal prognosis of pregnancy with chronic hypertension and analysis of associated factors. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2007;42:434-7. PMID: 17961329
42. Ankumah NA, Cantu J, Jauk V, Biggio J, Hauth J, Andrews W, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with mild chronic hypertension before 20 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2014;123:966-72. PMID: 24785847 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000205>
43. Sibai BM, Anderson GD. Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in first trimester. *Obstet Gynecol* 1986;67:517-22. PMID: 3960423
44. Sibai BM, Abdella TN, Anderson GD. Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 1983;61:571-6. PMID: 6835611
45. Mangos GJ, Spaan JJ, Pirabhahar S, Brown MA. Markers of cardiovascular disease risk after hypertension in pregnancy. *J Hypertens* 2012;30:351-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834e5ac7>
46. Barquiel B, Herranz L, Grande C, Castro-Dufourney I, Llaró M, Parra P, et al. Body weight, weight gain and hyperglycaemia are associated with hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes. *Diabetes Metab* 2014;40:204-10. PMID: 24503192 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2013.12.011>
47. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension* 2008;51:1002-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107565>
48. Athukorala C, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;10:56. PMID: 20849609 DOI:<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-10-56>
49. Fink JC, Schwartz SM, Benedetti TJ, Stehman-Breen CO. Increased risk of adverse maternal and infant outcomes among women with renal disease. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998;12:277-87. DOI:<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-3016.1998.00129.x>
50. Payne B, Magee LA, Côté AM, Hutcheon JA, Li J, Kyle PM, et al. PIERS proteinuria: relationship with adverse maternal and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:588-97. DOI:[http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34907-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34907-6)