

Alterações Ultra-estruturais do Glomérulo na Pré-eclâmpsia

Ultrastructural Glomerular Alterations in Preeclampsia

Suzana Maria Pires do Rio, Victor Hugo de Melo, Pêrsio Godoy, Mitiko Yokota

RESUMO

Objetivos: *identificar as alterações ultra-estruturais glomerulares em pacientes com pré-eclâmpsia grave, assim como avaliar a evolução destas lesões e sua relação com o momento de realização da biópsia renal.*

Métodos: *dentre as 72 gestantes com síndrome hipertensiva que se submeteram à biópsia renal no puerpério, em 39 o material obtido mostrou-se adequado para exame à microscopia eletrônica de transmissão, assim distribuídas: 25 eram portadoras de pré-eclâmpsia pura e 14 tiveram diagnóstico de pré-eclâmpsia superposta à hipertensão arterial crônica. As apresentações morfológicas estiveram representadas por rim normal, edema das células endoteliais, expansão do mesângio, interposição mesangial, depósitos subendoteliais e fusão dos pés dos podócitos.*

Resultados: *as alterações mais frequentes nos dois grupos foram os depósitos subendoteliais e a fusão dos pés dos podócitos. O edema da célula endotelial ocorreu em 84% das pacientes com pré-eclâmpsia pura e 92,9% das pacientes com pré-eclâmpsia superposta. Não foi observada associação entre a gravidade da doença e a intensidade do edema da célula endotelial. Verificou-se tendência de interposição mesangial em pacientes biopsiadas após o sétimo dia pós-parto. A fusão dos podócitos apresentou associação significativa com a proteinúria de 24 horas.*

Conclusões: *as alterações glomerulares citadas representam espectro de lesões complexas e dinâmicas que, em conjunto, constituem as características ultra-estruturais da pré-eclâmpsia, que não deve, pois, ser identificada somente pela presença do edema da célula endotelial.*

PALAVRAS-CHAVE: *Microscopia eletrônica. Edema da célula endotelial. Pré-eclâmpsia.*

Introdução

Spargo et al., em 1959¹, utilizando a biópsia renal percutânea e a microscopia eletrônica de transmissão, que eram técnicas recentes na época, publicaram trabalho considerado até hoje como marco na descrição ultra-estrutural do rim na pré-eclâmpsia. Descreveram a lesão glomerular e a caracterizaram, principalmente, pelo edema difuso do

citoplasma da célula endotelial. Denominaram-na endoteliose glomerular, termo ainda utilizado por muitos autores. Em 1960, Pollak e Nettles² observaram a mesma lesão, encontrando associação de 72% entre o diagnóstico clínico de pré-eclâmpsia e o achado ultra-estrutural. O edema da célula endotelial vem, por conseguinte, sendo descrito como lesão constante nas pacientes com pré-eclâmpsia, e vários trabalhos ressaltaram que seria tanto mais intenso quando mais grave o quadro clínico.

A partir da década de 60 descreveram-se outras lesões glomerulares nas pacientes com pré-eclâmpsia, demonstrando que o edema da célula endotelial não era a única alteração nesta doença³⁻¹³. Assim, alguns autores mostravam a expansão e interposição mesangial entre a membrana basal e o endotélio^{3,5,7,9}. Outros chamaram aten-

Hospital das Clínicas da UFMG
Apoio: CNPq
Correspondência:
Suzana Maria Pires do Rio
Rua Otávio Magalhães, 558 – Mangabeiras
30.210-300 – Belo Horizonte-MG
Fone: (31) 3287-4569
e-mail: suzana@mkm.com.br

ção para depósitos subendoteliais de material fibrilar ou amorfo^{4,7}. Também são mencionadas alterações nos prolongamentos dos podócitos, que perdem sua estrutura original, como parte do quadro morfológico da pré-eclâmpsia¹³. Finalmente, surgiram estudos que relacionaram essas alterações com o momento de realização da biópsia renal, ou seja, se a presença ou ausência - e mesmo a intensidade - de determinada lesão estaria na dependência do tempo decorrido entre o parto e a realização da biópsia^{14,15}.

As proposições desse trabalho foram identificar as alterações glomerulares em pacientes com pré-eclâmpsia grave e avaliar sua evolução, de acordo com a época de realização da biópsia renal.

Pacientes e Métodos

Trata-se de estudo transversal, não randomizado, envolvendo gestantes com síndrome hipertensiva, admitidas na maternidade do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais no período de janeiro de 1990 a junho de 1997. Foram selecionadas 72 para biópsia renal no puerpério. Em 39 foi obtido material adequado para exame à microscopia eletrônica, sendo que 25 eram portadoras de pré-eclâmpsia pura e 14 receberam o diagnóstico de pré-eclâmpsia superposta à hipertensão arterial crônica, essencial ou secundária à nefropatia.

Constituíram critérios de exclusão, de acordo com a literatura, a pressão arterial não controlada, distúrbios da coagulação, infecção do trato urinário e recusa da paciente¹⁶. A investigação clínica (pressão arterial, edema, história obstétrica e outros) e laboratorial (proteinúria e outros) para o diagnóstico da pré-eclâmpsia e a técnica da biópsia renal percutânea foram descritas pelos autores em publicação anterior¹⁷.

Na caracterização da intensidade da proteinúria de 24 horas utilizaram-se dois critérios: o sugerido pelo Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras, em 1972, que indica como valor de referência para a maior gravidade da proteinúria valores iguais ou maiores que 5,0 g, e o proposto pelo *National High Blood Pressure Education Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*, em recente publicação, que sugere níveis acima de 2,0 g¹⁸.

A técnica de preparo do material para a realização da microscopia eletrônica de transmissão foi a de Camargos e Souza Neto¹⁹: o material foi fixado em aldeído glutárico e ósmio, desidratado por meio de soluções de álcool e

acetona e, a seguir, incluído em resina. Mediante microtomia semifina foram escolhidos os glomérulos, posteriormente submetidos à microtomia ultrafina. Esse material era colhido em telas de cobre e corado pelo acetato de uranila e Reynolds¹⁹. O estudo das telas foi realizado em microscópio do tipo Zeiss 952, do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG.

O material foi simultaneamente avaliado por dois autores do presente artigo. Os aspectos morfológicos verificados são os citados na literatura: rim normal, edema das células endoteliais, expansão do mesângio, interposição do mesângio, depósitos subendoteliais, fusão dos pés do podócitos.

No armazenamento e análise dos dados foi empregado o software-Epi Info, versão 6.0. A comparação entre proporções utilizou o teste exato de χ^2 com correção de Yates e, quando necessário, o teste exato de Fisher. Para o confronto entre as médias empregou-se a análise de variância e, quando estas eram heterogêneas, aplicou-se a transformação logarítmica dos dados, que permite homogeneizar as variâncias e comparar as médias. Para todos os testes de significância utilizou-se $p < 0,05$.

A biópsia renal somente foi realizada nas pacientes que concordaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

Dentre as 39 pacientes que apresentaram material adequado para o exame à microscopia eletrônica, 25 (64,1%) tiveram diagnóstico clínico de pré-eclâmpsia isolada, das quais 17 (43,6%) com quadro grave da doença e oito (20,5%) com características de doença leve. O segundo grupo ($n=14$; 35,9%) foi representado pelas pacientes com história de hipertensão arterial prévia à gestação e que desenvolveram pré-eclâmpsia na gestação atual. Apenas uma paciente tinha diagnóstico prévio de insuficiência renal crônica, com diagnóstico à microscopia óptica de glomeruloesclerose focal, sendo incluída no segundo grupo.

A caracterização clínica das pacientes encontra-se na Tabela 1. Observa-se que as pacientes mais jovens são portadoras de pré-eclâmpsia isolada. As que apresentaram pré-eclâmpsia superposta à hipertensão arterial tiveram suas gestações interrompidas mais precocemente (média de três semanas). Em relação à pressão arterial, verifica-se que as cifras mais elevadas são encontradas entre as pacientes com pré-

eclâmpsia superposta a hipertensão arterial crônica, tanto para a pressão arterial sistólica quanto para a diastólica.

Tabela 1 - Características clínicas das pacientes.

Características	n	Média	Mediana	p
Idade materna (anos)				
PE isolada	25	23,6	23,0	0,001*
PE Superposta	14	29,9	29,5	
Idade Gestacional (semanas)				
PE isolada	25	34,0	34,0	0,044*
PE Superposta	14	31,3	31,5	
PAS (mmHg)				
PE isolada	25	177	170	0,008*
PE Superposta	14	199	200	
PAD (mmHg)				
PE isolada	25	116	115	0,002**
PE Superposta	14	129	128	
Proteinúria de 24 horas				
PE isolada	9	9,3	2,7	0,037**
PE Superposta	10	3,0	2,3	

PE - Pré-eclâmpsia.

PAS - Pressão arterial sistólica

PAD - Pressão arterial diastólica.

* Análise de variância.

** Teste de Kruskal-Wallis.

A proteinúria de 24 horas foi avaliada somente em 19 pacientes, pois, na sua grande maioria, elas tinham a gestação interrompida antes de completar 24 horas de internação, devido à gravidade do quadro.

Na Tabela 2 observa-se que o grupo é composto de 21 (53,8%) multiparas e 18 primíparas (46,2%). Dentre as 18 primíparas com pré-eclâmpsia, 16 receberam o diagnóstico clínico de pré-eclâmpsia isolada.

Tabela 2 - Distribuição das pacientes de acordo com a paridade e o diagnóstico clínico.

Diagnóstico clínico	Paridade		Total n (%)
	Primípara n (%)	Múltipara n (%)	
PE isolada	16 (88,9)	9 (42,9)	25 (64,1)
PE superposta	2 (11,1)	12 (57,1)	14 (35,9)
Total	18 (100)	21 (100)	39 (100)

$\chi^2=7,04$; $p=0,0080$.

PE - Pré-eclâmpsia

Está representada na Tabela 3 a distribuição de frequência das diversas alterações encontradas no glomérulo. As lesões predominantes nos dois grupos foram os depósitos subendoteliais e a fusão dos prolongamentos dos podócitos (Figuras 1 e 2).

Tabela 3 - Distribuição das lesões glomerulares de acordo com o diagnóstico clínico.

Diagnóstico clínico	Lesões glomerulares				
	Edema endotelial n (%)	Expansão mesangial n (%)	Interposição mesangial n (%)	Depósitos subendoteliais n (%)	Fusão de podócitos n (%)
PE isolada	21 (84,0)	13 (52,0)	16 (64,0)	24 (96,0)	22 (88,0)
PE superposta	12 (92,9)	12 (85,7)	13 (92,9)	14 (100,0)	14 (100,0)

PE - Pré-eclâmpsia

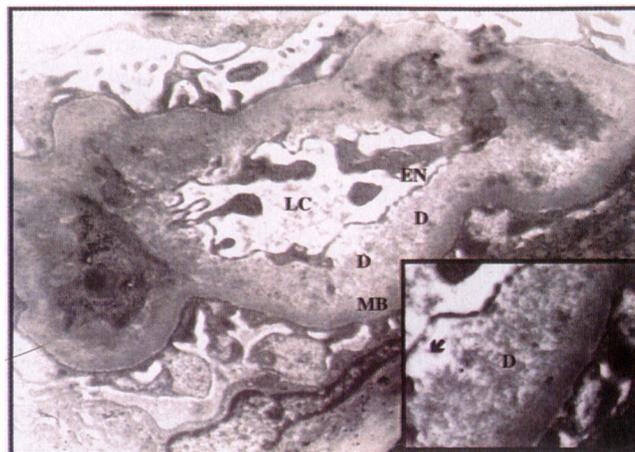


Figura 1 - Eletronmicrografia de alça capilar glomerular de paciente com pré-eclâmpsia grave demonstrando depósitos subendoteliais (D) entre a membrana basal (MB) e a célula endotelial (EN). No destaque percebe-se o aspecto granular desses depósitos, além de área eletrólúcida (seta) correspondendo a deslocamento da célula endotelial. (LC = luz capilar) (Aumento 20.000X).

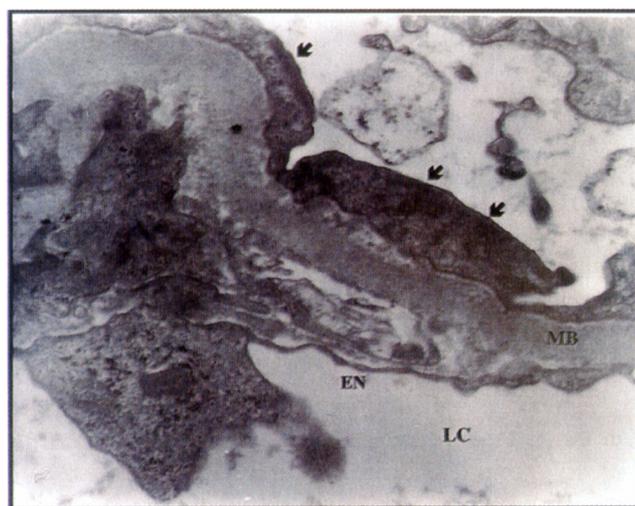


Figura 2 - Eletronmicrografia de parede capilar glomerular de paciente com pré-eclâmpsia grave onde se observa detalhe de parede capilar glomerular mostrando fusão dos podócitos (➤). (LC = luz capilar; EN = célula endotelial; MB = membrana basal). (Aumento 33.000X).

A Tabela 4 mostra a associação entre a intensidade do edema endotelial (Figura 3) e o diagnóstico clínico, em três grupos: as pacientes com pré-eclâmpsia isolada foram subdivididas em dois subgrupos distintos, de acordo com a gravidade do quadro clínico, e o grupo com pré-

eclâmpsia superposta foi mantido sem subdivisões, tendo-se em vista que a quase totalidade das pacientes apresentou critérios de maior gravidade em relação à pressão arterial e/ou proteinúria, além de sintomas tais como cefaléia, epigastralgia e escotomas.

Tabela 4 - Associação entre a intensidade do edema da célula endotelial e o diagnóstico clínico.

Diagnóstico clínico	Intensidade do edema endotelial				Total de pacientes
	Negativo (n)	Leve (1+) (n)	Moderado (2+) (n)	Intenso (3+) (n)	
PE grave	3	8	4	2	17
PE leve	1	5	2	0	8
PE superposta	1	8	4	1	14
Total	5	21	10	3	39

PE – Pré-eclâmpsia.

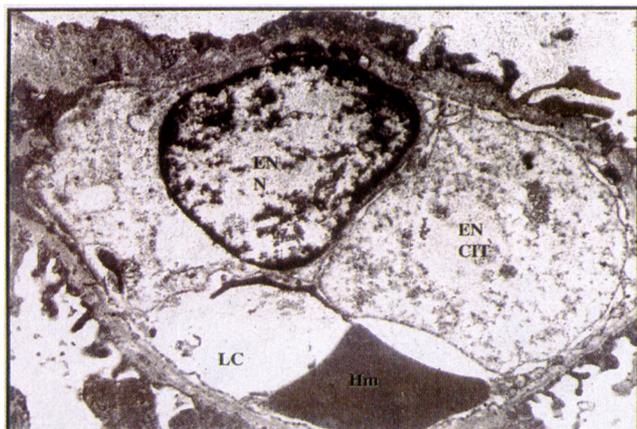


Figura 3 - Eletronmicrografia de parede capilar glomerular de paciente com pré-eclâmpsia grave onde se observa segmento de capilar glomerular com luz capilar (LC) reduzida por intenso edema do citoplasma de célula endotelial (END CIT). (END N = núcleo da célula endotelial; Hm = hemácia). (Aumento 15.750X).

A Tabela 5 mostra a presença ou ausência das diversas alterações glomerulares relacionadas ao momento de realização da biópsia renal, tomando-se como ponto de referência o dia do parto. Considerou-se uma semana após o parto como o tempo limite ideal para a biópsia, de acordo com a literatura, quando o objetivo é o diagnóstico de pré-eclâmpsia. Na Tabela 6 observa-se a associação entre o grau de lesão de podócitos (fusão de pedicelos) e a intensidade da proteinúria de 24 horas.

Tabela 5 - Distribuição das alterações glomerulares conforme o tempo de biópsia renal.

Alterações glomerulares e o tempo de biópsia (dias)	Presente	Ausente	p
Edema da célula endotelial			0,31**
≤ 7	19	4	
> 7	15	1	
Expansão mesangial			0,61*
≤ 7	16	7	
> 7	9	7	
Interposição mesangial			0,15**
≤ 7	15	8	
> 7	14	2	
Depósitos subendoteliais			1,0**
≤ 7	22	1	
> 7	16	0	

* Teste do χ^2

** Teste de Fisher

Tabela 6 - Associação entre a fusão dos podócitos e a proteinúria de 24 horas.

Proteinúria de 24 horas (gramas)	Fusão dos podócitos	
	Presente n	Ausente n
≤ 0,4	1	1
0,5 - 1,9	6	0
2,0 - 4,9	5	0
≤ 5,0	6	0
Total	18	1

$\chi^2=8,97$; $p=0,0297$.

Observou-se incidência de 4,4% de complicações após a biópsia renal que, na sua maioria, foram representadas por pequenos hematomas peri-renais assintomáticos e observados à ultrasonografia de controle, que era rotineiramente realizada 24 horas após o procedimento. Apenas uma paciente apresentou hematúria macroscópica, que regrediu com repouso absoluto no leito e hidratação, em 24 horas.

Discussão

O objetivo do presente estudo foi identificar as principais lesões glomerulares em mulheres com o diagnóstico clínico de pré-eclâmpsia, uma vez que, há várias décadas, inúmeros autores vêm alertando para o fato de que o edema da célula endotelial é somente parte do complexo processo, não devendo ser utilizado, isoladamente, como si-

nal morfológico patognomônico da pré-eclâmpsia^{4,5,8,13-15,20-22}.

Sabe-se que a microscopia óptica, de grande valor para o diagnóstico, não possui resolução suficiente à análise de detalhes estruturais dos glomérulos e suas alterações. Pirani et al.⁶ afirmavam que a microscopia eletrônica modificou a compreensão das alterações glomerulares na pré-eclâmpsia em vários de seus aspectos, permitindo melhor caracterização dos diversos tipos celulares envolvidos: células endoteliais, mesangiais e epiteliais. Além disso, a microscopia eletrônica descartou definitivamente a impressão de que haveria espessamento da membrana basal.

Das 72 pacientes que se submeteram à biópsia renal, 57 tinham diagnóstico clínico de pré-eclâmpsia. Destas, 39 (68,5%) apresentaram material adequado para análise ao passo que as outras 18 (31,5%) foram excluídas, por ausência de representação glomerular no material examinado. A representatividade glomerular de 68,5% é semelhante à encontrada por Gomez Arzâpalo et al.²³, que encontraram 68% no seu estudo.

Diversos autores que contribuíram para a compreensão das lesões glomerulares e do remodelamento da parede capilar na pré-eclâmpsia trabalharam com número de pacientes semelhante, variando entre 8 e 36. Considerando-se o grau de resolução da microscopia eletrônica e sua restrita indicação, amostras relativamente pequenas podem ser valorizadas^{5,19,24}. Houve incidência de 4,4% de complicações após a biópsia, compatível com os registros da literatura^{21,23,25,26}.

Observa-se nesta casuística, pela média de idade, que as pacientes com pré-eclâmpsia isolada representaram o grupo mais jovem, incluídas duas gestantes adolescentes. Estes achados foram significantes e equiparam-se com os dados clássicos da literatura sobre pré-eclâmpsia, que indicam ser a doença principalmente de mulheres jovens em sua primeira gestação, embora não exclusiva desse grupo²⁷⁻²⁹. Houve predominância significativa de pacientes primíparas (88,9%) no grupo que desenvolveu pré-eclâmpsia isolada e de múltiparas (57,1%) entre as pacientes sabidamente hipertensas que desenvolveram pré-eclâmpsia. Os níveis pressóricos sistólicos e diastólicos foram significativamente mais elevados nas pacientes com pré-eclâmpsia sobreposta, confirmando a sua maior gravidade. Estes valores estão de acordo com a literatura^{30,31}. Os níveis de proteinúria de 24 horas apresentaram valores médios significativamente maiores nas pacientes com pré-eclâmpsia isolada, fato também apontado pela literatura³².

Quanto à distribuição da frequência das lesões glomerulares relacionadas ao diagnóstico clínico, verifica-se que das alterações encontradas à microscopia eletrônica as mais constantes, entre as pacientes com pré-eclâmpsia isolada e pré-eclâmpsia superposta, foram os depósitos subendoteliais (96,0 e 100,0%) e a fusão dos pés dos podócitos (88,0 e 100,0%).

O edema da célula endotelial já foi considerado o sinal morfológico característico da pré-eclâmpsia^{1,2,4,8}. Na presente pesquisa o edema endotelial foi constante nos dois grupos (84,0 e 92,9%, respectivamente), porém com frequência menor que as duas lesões acima citadas. Essa constatação merece especial atenção nos estudos ultra-estruturais em distúrbios hipertensivos da gestação, visto que se evidenciou a importância das demais alterações glomerulares, além da endoteliose.

Embora não se possa fazer análise estatística nesse tipo casuística, pois inclui categorias não excludentes, percebe-se maior frequência das lesões em pacientes com pré-eclâmpsia superposta. Isoladamente, o edema da célula endotelial foi detectado em 13 (92,9%) das pacientes com este diagnóstico. Semelhantemente, embora não informe números, Altchek⁴ constatou que o edema da célula endotelial foi mais freqüente nos casos de hipertensão essencial com pré-eclâmpsia superposta. Esse resultado, no entanto, é conflitante com outros trabalhos da literatura. McCartney³³, por exemplo, em 152 gestantes com diagnóstico clínico de pré-eclâmpsia superposta, encontrou apenas 13,7% pacientes com edema da célula endotelial, e Kahhale³⁴, em 59 pacientes com o mesmo diagnóstico clínico, encontrou edema da célula endotelial em 49,1% dos casos. É possível que a diversidade tenha ocorrido por múltiplas razões, tais como critérios diferentes na seleção das pacientes, critérios diagnósticos distintos na avaliação da gravidade e amostras populacionais diferentes.

O remodelamento que sofre o glomérulo renal, desde o aparecimento do edema da célula endotelial até o retorno à sua morfologia original, foi objeto de inúmeros estudos. Segundo vários autores, as lesões encontradas e o grau da sua intensidade parecem depender do momento da biópsia, em relação à época do parto. O edema endotelial, por exemplo, seria mais intenso caso a biópsia fosse realizada durante a gravidez ou no puerpério imediato, regredindo lentamente à medida que o puerpério avançasse^{4,14,15,21,22}.

Quanto à relação entre a intensidade do edema endotelial e a gravidade do quadro clínico, o que mais chama atenção é a existência de cin-

co pacientes que não apresentavam edema endotelial ao estudo ultra-estrutural. Levando-se em conta a acuidade do exame, procurou-se compreender os resultados pela análise de cada caso. Das três pacientes com pré-eclâmpsia grave, sem edema de célula endotelial, uma foi submetida à biópsia renal 76 dias após o parto. Esse tempo é suficientemente longo para que ocorra a regressão completa da alteração. As outras duas, embora sem edema endotelial à microscopia eletrônica, apresentaram outras alterações, como interposição mesangial, depósitos subendoteliais e fusão dos pés dos podócitos. A quarta paciente, com diagnóstico de pré-eclâmpsia leve, apresentou expansão mesangial, além de depósitos subendoteliais, em algumas alças capilares. A última paciente, sabidamente nefropata, teve o diagnóstico clínico de pré-eclâmpsia associado à hipertensão arterial. A microscopia ótica já havia revelado glomeruloesclerose focal segmentar, e a eletrônica mostrou expansão mesangial muito mais pronunciada que nos demais casos, além de interposição mesangial, que abrangia a quase totalidade da alça capilar. Também foram observados depósitos subendoteliais e fusão de podócitos. Percebe-se que, em todos os casos, apesar da não existência do edema endotelial, pode-se confirmar a pré-eclâmpsia pela presença de outras alterações glomerulares.

Estudos como os de Ishikawa³, Altchek⁴ e Mautner et al.⁵ vinham demonstrando, desde a década de 60, a importância da investigação de outras lesões glomerulares nas pacientes com pré-eclâmpsia. O mesângio está particularmente relacionado com a resolução do processo, ou seja, a expansão e a interposição mesangial seriam responsáveis pela "limpeza" do capilar glomerular. Por constituírem parte do processo de resolução, surgiriam a partir do sétimo dia pós-parto, coincidindo com a regressão do edema endotelial e dos depósitos subendoteliais¹¹.

No estudo atual, optou-se por avaliar a interposição e expansão mesangial em conjunto, tendo-se em vista que a primeira é, em geral, acompanhada da segunda, e a análise de uma permite concluir pela ocorrência da outra. A Tabela 5 mostra o resultado da associação entre a interposição mesangial e o intervalo de tempo, em dias, entre o parto e a realização da biópsia renal. Chama a atenção o achado de interposição mesangial em pacientes que se submeteram à biópsia renal até o sétimo dia (n=15; 65,2%). Observa-se tendência, embora não significativa, da presença de interposição mesangial após sete dias do parto (n=14; 87,5%).

O achado não é único. Altchek⁷ encontrou expansão mesangial em pacientes biopsiadas du-

rante a gravidez, descrevendo, inclusive, que o mesângio parecia romper seus limites, empurrando a célula endotelial e originando a interposição mesangial. Segundo este autor, a alteração do mesângio, além de componente da resolução das demais lesões, estaria associada à duração clínica da doença. Assim, quanto maior o tempo entre o diagnóstico clínico e a interrupção da gestação, maior o grau de acometimento do mesângio. Outros autores também encontraram alteração do mesângio em biópsias realizadas até 72 horas após o parto^{8,9}.

Por outro lado, para alguns pesquisadores, a interposição mesangial ocorrendo precocemente sugere maior gravidade da doença, associando-se a quadro morfológico mais exuberante^{8,12}. Os depósitos subendoteliais são descritos como material derivado de fibrinogênio e fibrina e se localizam, preferencialmente, entre a célula endotelial e a membrana basal. Segundo autores como Mautner et al.⁵, Packham et al.²¹ e Kincaid-Smith²², esses depósitos surgem na fase aguda da doença, apresentando regressão rápida após o parto, não sendo mais percebidos, pelo menos com a mesma eletrondensidade, após a primeira semana de pós-parto.

O achado de depósitos subendoteliais em gestantes biopsiadas tão tardiamente quanto 76 dias pós-parto constituiu surpresa. Esse fato é bastante discordante de alguns estudos que avaliam a presença de tais depósitos ao exame ultra-estrutural^{21,22}. No entanto, alguns autores como Furukawa et al.¹¹ e Solis Villa et al.¹⁰ encontraram resultado semelhante ao verificado, mencionando o achado de depósitos eletrondensos em biópsias tardias. Estes últimos autores encontraram depósitos subendoteliais em biópsias realizadas após 14 dias do parto. Ogino¹⁵ relata a presença de espaço eletrólúcido localizado entre a membrana basal e a célula endotelial que poderia conter material amorfo, em biópsias tardias.

Nesta pesquisa todo material observado sob o endotélio foi denominado depósito, independentemente de sua eletrondensidade. É possível que exista diferença de interpretação, ou seja, os depósitos de maior eletrondensidade, relacionados com o fibrinogênio e fibrina, desapareceriam precocemente, ao passo que aqueles amorfos, granulares, de permeio a zonas eletrólúcidas, seriam encontrados em biópsias tardias. Persiste a dúvida se estes últimos constituiriam resolução dos primeiros ou etapa distinta na evolução do processo.

A análise da intensidade e natureza dos depósitos poderia elucidar as diferenças encontradas na literatura, assim como a melhor com-

preensão do processo de recuperação do glomérulo renal. No entanto, esta pesquisa exige técnicas mais sofisticadas, como a imunoeletrônica, que não foi disponível neste trabalho.

Avaliou-se, finalmente, a associação entre a intensidade da proteinúria e a desorganização ou fusão dos pés dos podócitos (ou pedicelos). Os dados disponíveis na literatura apontam para discordância de opiniões. Enquanto Fischer et al.⁸ encontraram associação positiva entre a proteinúria maciça e a lesão dos podócitos, Solis Villa et al.¹⁰ não conseguiram obter o mesmo resultado.

Nesse estudo a frequência de lesão dos pedicelos foi maior que a observada na literatura. Isto pode ser explicado pelo fato de ter sido considerada como lesão a presença de qualquer alteração nos podócitos, mesmo quando ocorresse em segmentos isolados.

Na Tabela 6 percebe-se associação estatisticamente significativa entre a proteinúria de 24 horas e as alterações dos podócitos. Esse dado está de acordo com a literatura, que revela a maior lesão de pedicelos com a progressão da proteinúria.

Após análise do material obtido por biópsia renal nas pacientes que evoluíram com o diagnóstico clínico de pré-eclâmpsia, pode-se concluir que as alterações glomerulares citadas edema endotelial, expansão e interposição mesangial, acúmulo de depósitos subendoteliais e fusão dos podócitos representam um espectro de lesões complexas e dinâmicas que, em conjunto, constituem as características ultra-estruturais desta doença, que não pode mais ser identificada somente pelo edema da célula endotelial.

Finalmente vale ressaltar que, embora a descrição das alterações do glomérulo renal na pré-eclâmpsia – em especial o edema da célula endotelial – tenha ocorrido no final da década de 50, somente na década de 80 aventou-se a hipótese de que haveria não somente disfunção do endotélio renal, mas disfunção endotelial generalizada nessas pacientes.

Assim, em 1989, pela primeira vez Roberts et al.³⁵ sugeriram que haveria produção de fator placentário específico, responsável pela disfunção endotelial observada nas pacientes pré-eclâmpicas. Os estudos mais recentes confirmam a hipótese do envolvimento generalizado do endotélio vascular³⁶. Contudo, certamente é no rim que se expressam de forma mais contundente as alterações endoteliais, como as descritas no presente estudo.

ABSTRACT

Purpose: to investigate the glomerular alterations in patients with severe preeclampsia, as well as to evaluate the evolution of these lesions, relating them to the moment of the renal biopsy.

Methods: seventy-two pregnant women with hypertensive syndrome underwent renal biopsy in the puerperium. Appropriate samples for electron microscopic examination were obtained from 39 patients and grouped as follows: 25 with preeclampsia and 14 with superimposed preeclampsia. Biopsy findings were classified into: normal kidney, endothelial cell edema, mesangial expansion, mesangial interposition, subendothelial fibrinoid deposits, and podocyte fusion.

Results: the most frequent alterations found in both groups were subendothelial fibrinoid deposits and podocyte fusion. Endothelial edema was present in 84% of the preeclampsia patients and in 92.9% of the superimposed preeclampsia cases. There was no association between the degree of hypertension and the severity of endothelial edema. A tendency to mesangial interposition was observed in patients who had a biopsy after the seventh day after delivery. Podocyte fusion showed a significant association with 24-hour proteinuria.

Conclusions: the above mentioned glomerular alterations represent a spectrum of complex and dynamic lesions that together represent the ultrastructural characteristics of preeclampsia which should no longer be diagnosed based only on the presence or absence of endothelial edema.

KEYWORDS: *Electron microscopy. Endothelial cell edema. Preeclampsia.*

Referências

1. Spargo B, McCartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *Arch Pathol* 1959; 68:593-9.
2. Pollak VE, Nettles JB. The kidney in toxemia of pregnancy: a clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine (Baltimore)* 1960; 39:469-526.
3. Ishikawa E. The kidney in toxemias of pregnancy. *Pathol Microbiol* 1961; 24:576.
4. Altchek A. Electron microscopy of renal biopsies in toxemia of pregnancy. *JAMA* 1961; 175:791-5.
5. Mautner W, Churg J, Grishman E, Dachs S. Preeclamptic nephrology: an electron microscopic study. *Lab Invest* 1962; 11:518-30.
6. Pirani CL, Pollak VE, Lannigan R, Folli G. The renal glomerular lesions of pre-eclampsia: electron microscopic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 87:1047-70.

7. Altchek A. Renal biopsy and its clinical correlation in toxemia of pregnancy. *Circulation* 1964; 30 (Suppl 2):43-51.
8. Fischer ER, Pardo V, Paul R, Hayashi TT. Ultrastructural studies in hypertension. IV. Toxemia in pregnancy. *Am J Pathol* 1969; 55:109-31.
10. Solis Villa J, Cagnoli L, Casanova S, Zucchelli P. Correlaciones entre las alteraciones ultraestructurales glomerulares y la proteinúria en la toxemia gravídica. *Rev Clín Esp* 1983; 168:325-8.
11. Furukawa T, Shigematsu H, Aizawa T, Oguchi H, Furuta S. Residual glomerular lesions in postpartal women with toxemia of pregnancy. *Acta Pathol Jpn* 1983; 33:1159-69.
12. Gartner HV, Sammoun A, Wehrmann M, Grossmann T, Junghans R, Weihing C. Preeclamptic nephropathy - an endothelial lesion: a morphological study with a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77:11-27.
13. Khedun SM, Naicker T, Moodley J. Relationship between histopathological changes in post partum renal biopsies and renal function tests of African women with early onset pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:350-4.
14. Suzuki S, Gejyo F, Ogino S, et al. Postpartum renal lesions in women with pre-eclampsia. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2488-93.
15. Ogino S. An electron microscopic study of the glomerular alterations of pure preeclampsia. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1999; 41:413-29.
16. Clinical competence in percutaneous renal biopsy. Health and Public Policy Committee American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1988; 108:301-3.
17. Pires do Rio SM, Melo VH, Godoy P, Yokota M, Carvalho RF. O diagnóstico clínico e a histopatologia renal em gestantes com síndrome hipertensiva grave. *J Bras Ginecol* 1997; 107:421-7.
18. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on ambulatory blood pressure monitoring. *Arch Intern Med* 1990; 150:2270-80.
19. Camargos ERS, Souza Neto JA. Técnicas rotineiras em microscopia eletrônica de transmissão. Belo Horizonte: UFMG/Instituto de Ciências Biológicas/ Departamento de Morfologia; 1993. p.62.
20. Faith GC, Trump BF. The glomerular capillary wall in human kidney disease: acute glomerulonephritis, systemic lupus erythematosus, and preeclampsia-eclampsia. Comparative electron microscopic observations and a review. *Lab Invest* 1966; 15:1682-719.
21. Packham DK, Mathews DC, Fairley KF, Witworth JA, Kincaid-Smith PS. Morphometric analysis of pre-eclampsia in women biopsied in pregnancy and postpartum. *Kidney Int* 1988; 34:704-11.
22. Kincaid-Smith P. The renal lesion of preeclampsia revisited. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:144-8.
23. Gomez Arzàpalo E, López-Llera M, Ray Lara J. La biopsia renal en la toxemia del embarazo. *Ginecol Obstet Mex* 1964; 19:217-38.
24. Thomson D, Paterson WG, Smart GE, MacDonald MK, Robson JS. The renal lesions of toxemia and abruptio placentae studied by light and electron microscopy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972; 79:311-20.
25. Barros ACS. Doença hipertensiva específica da gestação: correlação entre os diagnósticos clínico e histopatológico renal e estudo da reversibilidade da lesão glomerular [tese]. São Paulo: Univ. de São Paulo; 1987.
26. Wickre CG, Golper TA. Complications of percutaneous needle biopsy of the kidney. *Am J Nephrol* 1982; 2:173-8.
27. Davies AM. Geographical epidemiology of the toxemias of pregnancy. *Isr J Med Sci* 1971; 7:751-821.
28. Chesley LC. History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 27:801-20.
29. Perloff D. Hypertension and pregnancy-related hypertension. *Cardiol Clin* 1998; 16:79-101.
30. Redman CW, Jefferies M. Revised definition of pre-eclampsia. *Lancet* 1988; 1:809-12.
31. Perry IJ, Beevers DG. The definition of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:587-91.
32. Lindheimer MD, Fisher KA, Spargo BH, Katz AI. Hypertension in pregnancy: a biopsy study with long-term follow-up. *Contrib Nephrol* 1981; 25:71-7.
33. McCartney CP. Pathological anatomy of acute hypertension of pregnancy. *Circulation* 1964; 30 (Suppl 2):37-42.
34. Kahhale S. Biópsia renal nas síndromes hipertensivas na gravidez: experiência de 15 anos [tese]. São Paulo: Univ. de São Paulo; 1996.
35. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1200-4.
36. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002; 23:359-72.

*Recebido em: 16/2/2004
Aceito com modificações em: 9/3/2004*