WALLACE ANDRINO DA SILVA

Efeito da terapia hídrica restritiva ou liberal sobre a função renal de gestantes com pré-eclâmpsia grave submetidas à cesariana: ensaio clínico randomizado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Marcelo Sá Malbouisson

**SÃO PAULO
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Wallace Andrino da

Efeito da terapia hídrica restritiva ou liberal
sobre a função renal de gestantes com pré-eclâmpsia
grave submetidas à cesariana : ensaio clínico
randomizado / Wallace Andrino da Silva. -- São
Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Anestesiologia.

Orientador: Luiz Marcelo Sá Malbouisson.

Descritores: 1.Pré-eclâmpsia 2.Gravidez 3.Lesão
renal aguda 4.Cesariana 5.Hidratação

USP/FM/DBD-

Aos meus pais, Francisco de Assis e Gorete Sabino, pelo amor e educação dados a mim desde o meu nascimento.

À minha esposa, Aline Macêdo Pinheiro, pelo amor, dedicação e companheirismo constante. Sem seu apoio, este projeto não seria possível.

Ao meu filho recém-chegado, Bento Macêdo Pinheiro Andrino, que me mostrou o que é o amor puro e incondicional.

Aos meus irmãos, Wendell Andrino e Weidde Andrino, que indiretamente me incentivaram em todos os projetos.

Aos meus sogros, João Batista Pinheiro e Neide Macêdo, pelo apoio e incentivo constante.

Aos meus cunhados, Luciana Oliveira, Leonardo Pinheiro, Francisco Irochima e Gleyse Karina, e sobrinhos, João Davi, Luiz Gustavo, Laíza, Elisa e Guilherme, pelo acolhimento e momentos felizes.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre me guiar nas escolhas da vida e me dar forças em momentos mais difíceis.

Aos pacientes, razão maior da vida profissional de um médico.

À professora Dra. Maria José Maria José Carvalho Carmona, pelo incentivo à pesquisa e ensinamentos desde o meu primeiro dia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ao professor Luiz Marcelo Sá Malbouisson, pelo apoio na concretização desse projeto.

Ao Dr. Fernando Bliacheriene, pela apoio constante e entusiasmo na condução deste projeto de pesquisa.

A todos os profissionais do Centro Obstétrico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sem os quais não seria possível a execução deste projeto, em especial a Dra. Cristina Madeira, Cristiane Haddad e Dra. Clarissa Hessel.

Aos meus amigos de residência, pela amizade e companheirismo, bem como pelo auxílio na execução desta pesquisa, em especial a Aline Macêdo, Andrea Faria, Carla Ramos, Carlo Victor, Eduardo Borges, Fabiana Bastos, Fabrício Rizzardi, Felipe Colella, Fernanda Rodrigues, Gabriel Buratto (*in memoriam*), Hernandez Carreta, Jamile Barbosa, Karen Peixoto, Keila Raissa, Larissa Freitas, Lucas Lucena, Paula Scherer, Thúlio Vago, Vinícius Rodovalho (*in memoriam*), Heleno Paiva, Renata Ferreira, Antonieta Bravo e Suelly Lopes.

À professora Rossana Pulcinelli Vieira Francisco, em nome do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio científico.

À Lia Junqueira Marçal, pela participação na pesquisa e auxílio nas atividades desenvolvidas nas bancadas de laboratório.

À Júlia Tizue Fukushima, pela colaboração e contribuição estatística com a pesquisa.

Ao professor Dr. José Otávio Costa Auler Jr., em nome de toda a Divisão de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Sinto-me honrado em fazer parte de um centro de excelência em assistência, ensino e pesquisa.

Desculpo-me pela impossibilidade de citar todos que contribuíram de alguma forma para a concretização desse projeto de pesquisa e de vida. Trata-se de uma conquista de todos nós.

Que esse projeto se converta em benefícios reais à assistência de nossos pacientes e que possa estimular e dar continuidade à investigação científica.

Wallace Andrino da Silva

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	5
2.1	Objetivo Primário	6
2.2	Objetivos Secundários	6
3	REVISÃO DA LITERATURA	7
3.1	Definição e Classificação de Pré-Eclâmpsia	8
3.2	Fisiopatologia da Pré-Eclâmpsia	11
3.2.1	Disfunção placentária	12
3.2.2	Disfunção endotelial	12
3.3	Alterações Renais na Pré-Eclâmpsia	15
3.4	Injúria Renal Aguda na Pré-Eclâmpsia	16
3.5	Cistatina C e NGAL	19
3.6	Edema Agudo de Pulmão na Pré-Eclâmpsia	21
3.7	Reposição Volêmica na Pré-Eclâmpsia	23
3.8	Técnica Anestésica na Pré-Eclâmpsia	25
4	MÉTODOS	28
4.1	População Rastreada	29
4.1.1	Critérios de inclusão	30
4.1.2	Critérios de exclusão	31
4.2	Randomização e Intervenção	31
4.3	Variáveis Analisadas e Definição de Desfechos	36
4.3.1	Desfecho primário	36
4.3.2	Desfechos secundários	37
4.4	Coleta de Dados e Processamento das Amostras	39
4.5	Cálculo do Tamanho da Amostra	40
4.6	Análise Estatística	40
5	RESULTADOS	42
5.1	Amostra do Estudo	43
5.2	Caracterização dos Grupos	45
5.3	Desfecho Primário	46
5.4	Desfechos Secundários	47
5.4.1	Marcadores renais	47
5.4.2	Parâmetros hematológicos	56
5.4.3	Desfecho neonatal	61
5.4.4	Avaliação perioperatória	61

6	DISCUSSÃO	62
7	CONCLUSÕES	72
8	ANEXOS	74
9	REFERÊNCIAS.....	107

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADQI	- <i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>
AKIN	- <i>Acute Kidney Injury Network</i>
ASA	- Sociedade Americana de Anestesiologia
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
Cis	- Cistatina C sérica
CIVD	- Coagulação intravascular disseminada
Cr	- Creatinina sérica
ESRD	- <i>End state renal disease</i>
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IM	- Intramuscular
IMC	- Índice de massa corporal
IRA	- Injúria renal aguda
IV	- Intravenoso
MDRD	- <i>Modification for Diet in Renal Disease</i>
NGAL	- Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos
PAD	- Pressão arterial diastólica
PAS	- Pressão arterial sistólica
PEG	- Pré-eclâmpsia grave
PIGF	- Fator de crescimento placentário
PO	- Pós-operatório
RIFLE	- <i>Risk, Injury, Failure, Loss</i>
ROS	- Espécies reativas de oxigênio
RPA	- Recuperação pós-anestésica
STMB	- Micropartículas do sinciciotrofoblasto
TAP	- Tempo de atividade protrombínica
TAP/INR	- Índice de normatização internacional do tempo de atividade protrombínica

TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
TGF	- Taxa de filtração glomerular
TTPA	- Tempo de tromboplastina parcial ativado
TTPA/R	- Relação do tempo de tromboplastina parcial ativado
UTI	- Unidade de terapia intensiva
VEGF	- Fator de crescimento do endotélio vascular

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia	10
Figura 2 - Fisiopatologia da pré-eclâmpsia	11
Figura 3 - Disfunção endotelial na pré-eclâmpsia	14
Figura 4 - Causas de edema pulmonar na pré-eclâmpsia.....	22
Figura 5 - Desenho esquemático do fluxo de pacientes e intervenção no estudo	34
Figura 6 - Fluxograma do estudo	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas dos grupos Liberal e Restritivo	45
Tabela 2 - Marcadores renais nos grupos Liberal e Restritivo	46
Tabela 3 - Lesão renal graduada pelo modelo AKIN e hemodiálise nos grupos Liberal e Restritivo.....	47
Tabela 4 - Variáveis perioperatórias	47
Tabela 5 - Parâmetros hematológicos nos grupos Liberal e Restritivo	56
Tabela 6 - Desfecho neonatal	61

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - <i>Boxplot</i> da creatinina do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório.....	48
Gráfico 2 - <i>Boxplot</i> da ureia do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório.....	49
Gráfico 3 - <i>Boxplot</i> da proteinúria do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório.....	50
Gráfico 4 - Ácido úrico do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório.....	51
Gráfico 5 - Cistatina C do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório.....	52
Gráfico 6 - <i>Boxplot</i> de NGAL do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório.....	53
Gráfico 7 - Taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula MDRD do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório.....	54
Gráfico 8 - Taxa de filtração glomerular estimada pela cistatina C e creatinina do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório.....	55
Gráfico 9 - Hemoglobina do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório.....	57
Gráfico 10 - Tempo de atividade protrombínica do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório.....	58
Gráfico 11 - Tempo de tromboplastina parcial ativado do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório.....	59
Gráfico 12 - Plaquetas do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório	60

RESUMO

Silva WA. *Efeito da terapia hídrica restritiva ou liberal sobre a função renal de gestantes com pré-eclâmpsia grave submetidas à cesariana: ensaio clínico randomizado* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Justificativa e objetivo: O manejo hemodinâmico na pré-eclâmpsia grave (PEG) permanece um desafio, especialmente a reposição volêmica durante a cesariana. A sobrecarga de volume pode levar a edema agudo de pulmão, enquanto a restrição hídrica pode exacerbar a falência orgânica, como a injúria renal aguda (IRA). O objetivo do estudo foi a avaliação de IRA pós-operatória em pacientes com pré-eclâmpsia grave submetidas à cesariana, comparando pacientes que receberam estratégia restritiva, com os pacientes que receberam estratégia liberal de hidratação intraoperatória. **Métodos:** Um total de 46 pacientes foram randomizados em dois grupos de acordo com a hidratação durante a cesariana: liberal (1500 mL de ringer lactato, n = 23); e restritivo (250 mL de ringer lactato, n = 23). Liberada dieta irrestrita 8 horas após a cirurgia. A disfunção renal pós-operatória foi estratificada pelos critérios de *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) modificados. Cistatina C e lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) foram avaliadas no período pré-operatório imediato, no primeiro e no segundo dia pós-operatório (PO). **Resultados:** IRA pós-operatória ocorreu em 43,5% dos pacientes em cada um dos grupos. O débito urinário intraoperatório foi maior no Grupo Liberal do que no Grupo Restritivo (116 mL/h *versus* 80 mL/h, p = 0,032). Em ambos os grupos, a cistatina C foi significativamente menor no 2º PO do que no 1º PO (p = 0,006). No Grupo Liberal, os níveis de NGAL permaneceram inalterados ao longo do período analisado. No Grupo Restritivo, houve aumento de NGAL no 1º PO em relação ao pré-operatório (p = 0,005), seguida por diminuição no 2º PO em relação ao 1º PO (p = 0,006). **Conclusão:** A ocorrência de IRA pós-operatória em pacientes com pré-eclâmpsia grave parece não ser dependente da estratégia de hidratação intraoperatória utilizada.

Descritores: pré-eclâmpsia; gravidez; lesão renal aguda; cesariana; hidratação

ABSTRACT

Silva WA Effect of restrictive or liberal fluid therapy on renal function in pregnant women with severe pre-eclampsia submitted to cesarean section: randomized clinical trial [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Background and objectives: Hemodynamic management in severe pre-eclampsia remains a challenge, especially for fluid replacement during cesarean section. Volume overload can lead to acute pulmonary edema, whereas volume restriction can lead to acute kidney injury (AKI). The aim of this study was to evaluate postoperative AKI in patients with severe pre-eclampsia who underwent cesarean section, comparing patients who received restrictive fluid therapy with those who received liberal fluid therapy.

Methods A total of 46 patients were randomized into two groups according to fluid therapy during cesarean section: liberal (1500 mL of lactated Ringer's, n = 23); and restrictive (250 mL of lactated Ringer's, n = 23). Unrestricted diet 8 hours after surgery. Postoperative renal dysfunction was stratified using modified AKI Network classification. Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) were evaluated in the immediate preoperative period, postoperative (PO) days 1 and 2. **Results:** Postoperative AKI occurred in 43.5% of the patients in each of the groups. Intraoperative urine output was higher in the liberal group than in the restrictive group (116 mL/h versus 80 mL/h, $p = 0.032$). In both groups, serum cystatin C was significantly lower on PO2 than on PO1 ($p = 0.006$). In the liberal group, NGAL levels remained unchanged throughout the analyzed period. In the restrictive group, NGAL levels were significantly higher on PO1 than in the preoperative period ($p = 0.005$), although they subsequently dropped, being significantly lower on PO2 than on PO1 ($p = 0.006$). **Conclusion:** The occurrence of postoperative AKI in patients with severe pre-eclampsia does not appear to be dependent on the type of intraoperative fluid therapy used.

Descriptors: pre-eclampsia; pregnancy; acute kidney injury; cesarean section; fluid therapy

1 INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia é uma síndrome multifatorial na qual ocorre hipertensão arterial sistêmica e proteinúria em mulheres com mais de 20 semanas de idade gestacional. Tem incidência de 3% a 14% na população mundial, sendo responsável por 60.000 mortes maternas ao ano em todo o mundo. O risco de complicações graves, como edema pulmonar, coagulopatia e injúria renal, é maior em pacientes com pré-eclâmpsia grave (PEG)¹.

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia não é completamente conhecida, sendo a teoria mais aceita a de que ocorre placentação superficial por má adaptação imune, com consequente redução da concentração de fatores de crescimento angiogênicos e aumento dos debris placentários na circulação, resultando em resposta inflamatória sistêmica materna²⁻⁴. Além disso, um distúrbio endotelial no controle do tônus vascular acarreta hipertensão e aumento da permeabilidade vascular, resultando em edema e proteinúria⁵. Estas alterações causam isquemia em órgãos alvo como coração, cérebro, fígado, rins e placenta. As repercussões no organismo materno são sistêmicas, destacando-se as cardiovasculares e renais. Há aumento da resistência vascular periférica, associado ao aumento da permeabilidade vascular que causam hemoconcentração com hipovolemia relativa, pois o vasoespasma diminui o leito vascular a ser preenchido⁶.

Quanto às alterações renais, a lesão mais característica é a endoteliose capilar glomerular⁷. Os distúrbios funcionais como proteinúria não seletiva, redução do fluxo plasmático e da taxa de filtração glomerular (TFG) são secundários à lesão glomerular e as alterações renais costumam ser reversíveis após o término da gestação^{8,9}.

O manejo hemodinâmico de pacientes com PEG permanece um desafio, especialmente a reposição volêmica durante a cesariana. Uma vez que as pacientes com PEG estão susceptíveis à ocorrência de edema agudo de pulmão após a sobrecarga de fluidos, a restrição hídrica tem sido proposta com o intuito de prevenir congestão pulmonar¹⁰⁻¹². Por outro lado, como a hipovolemia pode potencialmente exacerbar falência orgânica, alguns autores sugerem que a ocorrência de injúria renal aguda (IRA) pode estar associada à restrição hídrica e diminuição da perfusão renal¹⁰.

A incidência de IRA na gestação varia em torno de 4,2% a 15% em países em desenvolvimento, tendo como principais causas, abortos sépticos, pré-eclâmpsia e hemorragias¹³⁻¹⁵. Recentemente a incidência de IRA voltou a crescer nos países desenvolvidos, após redução significativa nos últimos 50 anos devido à diminuição de infecção relacionada ao aborto ilegal¹⁶. No Canadá, a incidência de IRA na gestação aumentou de 1,66 para 2,68 casos por 10.000 partos entre 2002 e 2010, enquanto a taxa nos Estados Unidos aumentou de 2,3 para 4,5 casos por 10.000 partos entre 1998 e 2008^{10,11}. Esse aumento da incidência de IRA na população obstétrica foi restrito ao grupo de pacientes hipertensas¹⁰.

A creatinina é um marcador tradicional de lesão renal, porém apresenta aumento sérico quando ocorre perda acima de 50% da função renal¹⁷. Além disso, os valores de creatinina são menores na gestação devido ao aumento da TFG, limitando seu uso no diagnóstico de IRA durante a gestação¹⁸. Dessa forma, diversos biomarcadores precoces de lesão renal têm sido estudados em pré-eclâmpsia com o objetivo de promover diagnóstico e tratamento precoce para a preservação da função renal. Dois importantes biomarcadores são a cistatina C e a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL)^{15,19-22}. Cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular secretado por todas as células nucleadas, livremente filtrada pelos glomérulos e completamente absorvida e metabolizada pelos túbulos proximais²³. NGAL é um membro da família da lipocalina que é intensamente acumulada na circulação sanguínea dentro de três horas após a lesão renal aguda²⁴.

Devido às controvérsias sobre reposição volêmica na pré-eclâmpsia, bem como à lacuna literária existente sobre esse assunto, o presente estudo tem por objetivo avaliar o impacto da restrição hídrica intraoperatória na função renal de pacientes com PEG.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

O objetivo primário do estudo consiste na avaliação da função renal pós-operatória em pacientes com PEG submetidas à estratégia restritiva ou liberal de hidratação durante a cesariana.

2.2 Objetivos Secundários

Os objetivos secundários do estudo são comparar as estratégias liberal e restritiva em relação a:

- a) Marcadores de função renal;
- b) Parâmetros hematológicos;
- c) Desfecho neonatal;
- d) Ocorrência dos seguintes desfechos perioperatórios: uso de vasopressor ou vasodilatador no intraoperatório, transfusão sanguínea, necessidade de oxigênio complementar, admissão em UTI e tempo para alta hospitalar.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Definição e Classificação de Pré-Eclâmpsia

Nos últimos anos, a Organização Mundial de Saúde, a Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canadá e o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas atualizaram os protocolos de hipertensão na gestação com o intuito de aprimorar o diagnóstico e o manejo clínico. Os distúrbios hipertensivos na gestação podem ser classificados em quatro categorias²⁵⁻²⁷:

- Hipertensão crônica: elevação da pressão arterial antes da gestação ou antes de 20 semanas de idade gestacional;
- Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia: elevação da pressão arterial acima de 20 semanas de idade gestacional, associado à proteinúria ou a sinais de gravidade (Figura 1);
- Hipertensão gestacional: elevação da pressão arterial acima de 20 semanas sem associação com proteinúria;
- Hipertensão crônica com pré-eclâmpsia superajuntada: hipertensão crônica associada aos critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia.

O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas, em 2013, publicou uma atualização retirando a obrigatoriedade da proteinúria no diagnóstico de pré-eclâmpsia, quando os critérios de gravidade estiverem presentes, uma vez que a espera por este exame pode retardar o diagnóstico e tratamento de uma condição potencialmente fatal. A utilização

de proteinúria maciça (acima de 5 gramas) como critério de gravidade também foi desconsiderada, visto que os estudos têm mostrado que a proteinúria não é marcador de severidade e prognóstico da doença. A restrição de crescimento intrauterino também foi desconsiderada como critério de gravidade, pois outras condições podem estar associadas à restrição de crescimento²⁷: Os critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia são apresentados na Figura 1.

Além da classificação da pré-eclâmpsia com relação à gravidade, tem crescido a importância do reconhecimento do tempo de início da doença, sendo classificada em pré-eclâmpsia de início precoce (início antes de 34 semanas gestacionais) e de início tardio (início a partir de 34 semanas gestacionais)²⁶. Pacientes com início precoce tem mais probabilidade de desenvolver a forma grave da doença, síndrome HELLP (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia), eclâmpsia e maior risco de morte quando comparados com início tardio da doença. O início tardio está associado à macrosomia fetal e gestação gemelar²⁸.

PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica.

Fonte: Adaptado de: American College of Obstetricians and Gynecologists e Task Force on Hypertension²⁷

Figura 1 - Critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia

3.2 Fisiopatologia da Pré-Eclâmpsia

A fisiopatologia proposta para pré-eclâmpsia sugere a ocorrência de disfunção placentária (estágio 1) seguida de liberação de fatores derivados da placenta na circulação (estágio 2), levando à disfunção endotelial sistêmica característica da doença (Figura 2). Ressalta-se que a disfunção placentária está associada apenas à pré-eclâmpsia de início precoce, estando a placenta morfológicamente normal no início tardio da doença. A disfunção endotelial ocorre em ambas as formas²⁹.

Fonte: Adaptado de Young *et al.*³⁰.

Figura 2 - Fisiopatologia da pré-eclâmpsia. O processo tem início com a placentação anormal seguido de disfunção endotelial sistêmica

3.2.1 Disfunção placentária

Na gestação normal, o endotélio, a lâmina elástica interna e a camada muscular média das artérias espiraladas uterinas são penetradas pelo citotrofoblasto, levando à remodelação vascular caracterizada por baixa pressão e alto fluxo sanguíneo. Na pré-eclâmpsia, ocorre invasão trofoblástica incompleta, resultando em artérias espiraladas estreitas, com baixo fluxo sanguíneo e isquemia placentária^{31,32}. Essa teoria tem sido corroborada pelos achados histopatológicos de placentas com numerosas áreas de infarto e estreitamento arteriolar, além de achados ultrassonográficos e de ressonância magnética de redução do fluxo sanguíneo uteroplacentário e aumento da resistência vascular uterina em pacientes com pré-eclâmpsia^{33,34}.

O exato mecanismo responsável pela invasão trofoblástica incompleta não é conhecido, porém muitos fatores têm sido associados, tais como fatores genéticos envolvendo alterações na diferenciação do trofoblasto, interações entre as células NK (*natural killer*) e células endoteliais maternas e aumento do estresse oxidativo^{2,35,36}.

3.2.2 Disfunção endotelial

A placentação anormal associada à redução da perfusão placentária leva à liberação de fatores derivados da placenta que estão implicados na lesão vascular endotelial sistêmica. Alguns desses fatores, tradicionalmente relacionados à ativação e à lesão endotelial na pré-eclâmpsia, são: fator von Willebrand, fibronectina, fator tissular, E-selectina e endotelina³⁷. A hipóxia

placentária está associada ao aumento da formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e diminuição das moléculas antioxidantes, causando aumento no estresse oxidativo³⁸. Outro fator fortemente relacionado à resposta inflamatória sistêmica é a liberação de micropartículas do sinciciotrofoblasto (STMB) na circulação materna³⁹. Existe ainda sensibilidade aumentada aos vasopressores angiotensina II e norepinefrina em pacientes com pré-eclâmpsia⁴⁰. Todas essas alterações levam ao aumento da permeabilidade capilar e vasoespasmo inerentes à doença.

Investigações imunológicas mais recentes têm apontado para a participação de fatores antiangiogênicos na patogênese da pré-eclâmpsia, principalmente a ação da proteína sFlt-1 (tirosina-cinase 1 tipo fms) na disfunção endotelial (Figura 3). Essa proteína se liga e inativa o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e o fator de crescimento placentário (PIGF), um subtipo da família de VEGF produzido abundantemente na gestação⁴¹⁻⁴³. Foi demonstrado que a expressão de sFlt-1 está aumentada durante a gestação de pacientes com pré-eclâmpsia, em associação com a redução de VEGF e PIGF, ocorrendo redução de sFlt-1 após o parto⁴⁴.

Além de envolvido na patogênese, o PIGF tem sido apontado como marcador precoce de ocorrência de pré-eclâmpsia. Em um estudo multicêntrico prospectivo com 287 gestantes com idade gestacional menor que 35 semanas, baixa concentração de PIGF apresentou alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo para o diagnóstico de pré-eclâmpsia dentro de 14 dias⁴⁵.

Outro fator placentário recentemente envolvido na patogênese da pré-eclâmpsia é a endoglina. Trata-se de um fator antiangiogênico que atua inibindo o fator de crescimento TGF- β . Esta elevada no soro de pacientes com pré-eclâmpsia, correlaciona-se com a gravidade da doença e diminui após o parto. A endoglina inibe a formação de tubos capilares *in vitro* e induz permeabilidade vascular e hipertensão *in vivo*. Os achados sugerem que a endoglina pode agir em conjunto com sFlt-1 na produção de um ambiente antiangiogênico na pré-eclâmpsia^{46,47}.

Fonte: Cortesia da Ciências Ilustrada Studio.

Figura 3 - Disfunção endotelial na pré-eclâmpsia. A placentação anormal associada à redução da perfusão placentária leva à liberação de fatores derivados da placenta que estão implicados na lesão vascular endotelial sistêmica

3.3 Alterações Renais na Pré-Eclâmpsia

Diversas alterações ocorrem na hemodinâmica renal durante a gestação secundária ao aumento da expansão plasmática e vasodilatação devido às alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona e às flutuações hormonais. A renina é produzida por vias extra renais, especialmente pelos ovários e decídua. A placenta produz estrógeno que estimula a síntese hepática de angiotensinogênio, acarretando o aumento de angiotensina II circulante. Apesar dessas alterações, a pressão arterial sistêmica diminui, aproximadamente, 10 mmHg no segundo trimestre da gestação devido à refratariedade na ação da angiotensina II nos receptores vasculares. Os níveis de aldosterona elevam-se a partir da oitava semana gestacional até o terceiro trimestre, resultando em incremento de 1,1 a 1,6 litros e 30% a 50% no volume plasmático, quando comparado com mulher não gestante. A relaxina é um hormônio vasodilator produzida pelo corpo lúteo, decídua e placenta, que se encontra aumentada na gestação e reduz no pós-parto^{18,48}.

Todas essas alterações levam a um aumento TFG de 30% a 50% e do fluxo plasmático renal acima de 80%. Ocorre, portanto, redução dos níveis séricos de creatinina. A função tubular também está alterada levando a discreto aumento na proteinúria, glicosúria e excreção de ácido úrico. O aumento da aldosterona leva ao ganho líquido de 900 mEq - 1000 mEq de sódio na gestação. Apesar desse aumento, ocorre discreta hiponatremia e diminuição na osmolaridade plasmática na gestação devido à redução do limiar de estimulação dos osmoreceptores do hormônio antidiurético e da sede^{18,49}.

Na pré-eclâmpsia ocorre desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona com retorno da sensibilidade da angiotensina II aos receptores vasculares e presença de auto-anticorpos aos receptores de angiotensina 1. Com a progressão da doença, ocorre redução da TFG causada pela endoteliose capilar glomerular, perda de podócitos e vasoconstricção sistêmica. Acredita-se que a endoteliose capilar glomerular, um tipo de microangiopatia trombótica, seja a principal responsável pela lesão renal^{31,44,50}.

3.4 Injúria Renal Aguda na Pré-Eclâmpsia

Não existe consenso quanto ao critério diagnóstico de IRA na gestação, sendo utilizado muitas vezes os mesmos critérios da população não-obstétrica. Em 2004, especialistas do *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) *Group* reuniram-se com o objetivo de desenvolver uma definição e classificação padrão para lesão renal aguda, classificação esta que foi denominada *Risk, Injury, Failure, Loss* (RIFLE) *and end state renal disease* (ESRD). Ela estratifica a lesão renal aguda de acordo com a diminuição da TFG ou elevação da creatinina sérica, e também com um critério baseado na diminuição do volume urinário⁵¹. Algum tempo depois desta iniciativa foi feita uma modificação pela *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) com o objetivo de simplificar a classificação de RIFLE e facilitar a sua aplicação. O novo estadiamento proposto foi baseado em dados recentes que evidenciaram que, mesmo pequenos aumentos no valor da creatinina sérica, resultam em grandes influências sobre os desfechos clínicos⁵².

O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas, em recente publicação sobre hipertensão na gestação, considerou injúria renal como aumento de creatinina maior que 1,1 mg/dL ou o dobro do valor de creatinina sérica, na ausência de outra doença renal²⁶. O aumento da TFG na gestação e redução da creatinina sérica podem mascarar o diagnóstico de IRA em estágios iniciais. Considerando que o valor médio de creatinina na população obstétrica é de 0,6 mg/dL, é esperado que ocorra uma grande diminuição na TGF quando os valores de creatinina ultrapassarem 1,1 mg/dL^{18,53}.

A ocorrência de IRA no início da gestação está associada a etiologias infecciosas, principalmente os casos de aborto séptico^{13,15,54}. A apresentação de IRA no final do segundo trimestre, terceiro trimestre e puerpério está geralmente relacionada à pré-eclâmpsia e a condições relacionadas ao parto, como hemorragia e hipovolemia⁵⁴.

Pré-eclâmpsia é a segunda maior causa de IRA na gestação nos países em desenvolvimento, variando entre 21% e 36% dos casos, perdendo apenas para as causas infecciosas^{13,15,55}. Já nos países desenvolvidos, consiste na principal causa de IRA na gestação¹⁰. A pré-eclâmpsia está associada à oligúria e elevação transitória da creatinina sérica na maioria dos casos, sendo baixa a necessidade de terapia substitutiva renal nos casos de IRA na gestação⁸. De 7% a 29% dos casos não ocorre recuperação completa da função renal, havendo necessidade de seguimento a longo prazo^{9,55}.

Apesar da recuperação da função renal ser comum em pacientes com pré-eclâmpsia, um estudo populacional mostrou risco aumentado em quatro a cinco vezes para o desenvolvimento de doença renal em estágio terminal durante um seguimento de 35 anos em mulheres com história de pré-eclâmpsia. O risco relativo foi significativo após a exclusão dos seguintes fatores da análise: doença renal conhecida, diabetes, hipertensão ou doença reumática antes da gestação⁵⁶. Outros estudos mostraram que pré-eclâmpsia foi fator de risco para o desenvolvimento de doença renal, porém sem associação com rápida progressão para doença renal em estágio terminal^{57,58}.

Em consonância com esses achados, uma metanálise concluiu que mulheres com pré-eclâmpsia apresentavam risco aumentado em quatro vezes de apresentar microalbuminúria em 5 a 10 anos após a gestação quando comparada com gestantes sem pré-eclâmpsia⁵⁹.

Esses achados sugerem que a pré-eclâmpsia está mais fortemente associada ao desenvolvimento de doença renal a longo prazo do que sua subsequente progressão a partir da gestação.

3.5 Cistatina C e NGAL

A cistatina C tem sido considerada um marcador endógeno ideal da TFG em pacientes saudáveis e inclusive em gestantes hipertensas, uma vez que a concentração sérica não sofre influência de processos inflamatórios, hemólise, idade, sexo e dieta^{60,61}. Um estudo que avaliou biomarcadores em pré-eclâmpsia mostrou que o valor de corte de cistatina C no soro, como indicador para o rastreio de lesão renal, foi de 0,935 mg/L, com sensibilidade de 80% e especificidade de 64%²¹.

Além da avaliação da função renal na gestação, a cistatina C foi proposta como preditor precoce da ocorrência de pré-eclâmpsia. Saleh *et al.*²⁰ demonstraram em um estudo observacional que a cistatina C sérica está significativamente elevada no segundo trimestre em gestantes que posteriormente desenvolveram pré-eclâmpsia no terceiro trimestre.

Além da expressão em células renais, NGAL também é expressa em células endoteliais, células musculares lisas, cardiomiócitos, neurônios, células hepáticas e em células do sistema imune, como macrófagos e células dendríticas⁶². As concentrações de NGAL são baixas em tecidos humanos saudáveis, estando aumentada em condições patológicas associadas à lesão endotelial^{24,63}. A concentração plasmática em humanos saudáveis, não-gestante, é, aproximadamente, 0,07 mg/L⁶⁴. Xiao *et al.*²¹ compararam os valores de NGAL sérico em gestantes com e sem pré-eclâmpsia, encontrando os seguintes valores, respectivamente, 0,166 mg/L e 0,103 mg/L. Outros autores correlacionaram a concentração de NGAL com severidade da pré-eclâmpsia. Pacientes com pré-eclâmpsia severa comparado com pré-eclâmpsia leve apresentavam concentrações séricas de 0,237 mg/L e 0,125 mg/L, respectivamente⁶⁵.

Uma metanálise que avaliou a acurácia da NGAL como preditor de lesão renal aguda em até 72 horas encontrou os seguintes valores de ponto de corte para pacientes críticos em unidade de terapia intensiva (UTI) e pacientes adultos após revascularização miocárdica: 0,155 mg/L (sensibilidade 67,4% e especificidade 75,5%) e 0,273 mg/L (sensibilidade 75,5% e especificidade 75,1%), respectivamente⁶⁶.

As correlações entre NGAL, creatinina e proteinúria já foram relatadas por alguns autores, sugerindo que a NGAL é um marcador confiável de disfunção renal na pré-eclâmpsia^{19,21,67}.

Assim como a cistatina C, a NGAL também tem sido útil como marcador preditivo do início da pré-eclâmpsia. D'Anna *et al.*⁶⁸ demonstraram que a concentração sérica de NGAL no segundo trimestre é um marcador confiável para ocorrência de pré-eclâmpsia tanto de início precoce como tardio, corroborando que a elevação de NGAL pode ser consequência da lesão endotelial.

3.6 Edema Agudo de Pulmão na Pré-Eclâmpsia

A ocorrência de edema intersticial pulmonar depende da pressão hidrostática nos capilares pulmonares, da pressão oncótica intravascular, da integridade do endotélio capilar e da drenagem pulmonar pelos vasos linfáticos. Na pré-eclâmpsia, a pressão oncótica diminui devido à perda de proteína urinária e a permeabilidade capilar está alterada devido à disfunção endotelial⁶⁹. A pressão hidrostática nos capilares pulmonares se correlaciona com a pressão atrial esquerda, a resistência vascular periférica (pós-carga) e a função ventricular (Figura 4)⁷⁰.

O edema agudo de pulmão é uma das principais causas de morte em pacientes com PEG, sendo causa frequente de admissão em unidades de terapia intensiva. A congestão pulmonar ocorre em cerca de 3% na PEG, com 70% dos casos ocorrendo após o parto, sendo a sobrecarga volêmica um dos fatores predisponentes⁷¹⁻⁷³. Em estudo pioneiro, avaliando a congestão pulmonar através de ultrassonografia, Zieleskiewicz *et al.*⁷⁴ demonstraram a ocorrência de edema pulmonar intersticial em 25% das pacientes com PEG.

Outros fatores de risco associados à ocorrência de edema pulmonar na gestação são obesidade, idade materna, distúrbios endocrinológicos (feocromocitoma e hipertireoidismo), gestação gemelar, embolia amniótica, embolia pulmonar, uso de agentes tocolíticos beta-adrenérgicos, uso de corticosteroides e uso de drogas ilícitas (cocaína)¹².

Figura 4 - Causas de edema pulmonar na pré-eclâmpsia

O manejo do edema agudo de pulmão na gestação segue praticamente os mesmos princípios do manejo na população não obstétrica. Os objetivos do tratamento são: redução da pré-carga e pós-carga ventricular esquerda, redução ou prevenção da isquemia miocárdica e manutenção da oxigenação e ventilação. Após a estabilização materna, consideração importante é o parto, caso o edema agudo ocorra no período pré-natal¹².

Apesar do risco de aspiração brônquica, a ventilação não-invasiva deve ser utilizada como técnica inicial antes da intubação traqueal, visto que proporciona aumento da fração inspirada de oxigênio, desloca líquido do alvéolo para a circulação pulmonar e diminui o trabalho respiratório⁷⁵. Além disso, evita os riscos das complicações associadas à intubação traqueal na pré-eclâmpsia, como hemorragia intracerebral⁷⁶.

3.7 Reposição Volêmica na Pré-Eclâmpsia

A pré-eclâmpsia está associada à redução do volume plasmático, motivo pelo qual vários estudos avaliaram a influência da expansão plasmática na circulação uteroplacentária e no prognóstico materno e fetal. Ganzevoort *et al.*⁷⁷, em 2005, publicaram um ensaio clínico randomizado com 216 pacientes com pré-eclâmpsia grave, entre 24 e 34 semanas gestacionais, comparando duas estratégias de reposição volêmica durante a internação hospitalar até o parto: um Grupo Tratamento recebeu coloide hidroxietilamido 6% duas vezes ao dia e pequenas alíquotas de solução salina 0,9% para diluição de fármacos; por outro lado, o Grupo Controle recebeu apenas solução salina 0,9% para diluição de fármacos. O Grupo Tratamento apresentou diminuição da hemoglobina materna, menor duração gestacional após a intervenção, maior número de cesarianas e maior necessidade de oxigênio suplementar nos recém-nascidos.

Revisão sistemática analisando o efeito da expansão plasmática com coloides no tratamento da pré-eclâmpsia, publicada em 2010, não apresentou evidências de benefício no desfecho materno-fetal⁷⁸.

Em recente publicação comparando dois centros obstétricos terciários, sendo um deles com uma política de restrição hídrica, a taxa de edema agudo de pulmão foi fortemente associada ao aumento de administração de fluidos relacionados ao parto, indução do parto, cesariana e uso de sulfato de magnésio intravenoso (IV). A mediana do

volume administrado intraparto no centro de política restritiva de hidratação foi 1000 mL, enquanto no centro com política liberal de hidratação foi 2924 mL. O centro restritivo não notificou nenhum caso de edema pulmonar, enquanto o centro com política liberal de hidratação apresentou 19 casos. A média de volume administrado intraparto nas pacientes que evoluíram com edema pulmonar foi 4276 mL, e nas pacientes que não apresentaram edema agudo de pulmão foi 2775 mL⁷⁹.

A administração de fluidos em pacientes com pré-eclâmpsia é rotineiramente necessária durante internação hospitalar, seja por estarem em jejum ou pela necessidade de administração de fármacos intravenosos. Dessa forma, a hidratação de manutenção deve ser cuidadosamente administrada em 24 horas. Propõe-se um regime fixo de 60 mL a 80 mL de cristalóide por hora como manutenção para pacientes em jejum. Em pacientes com função renal normal, a administração de fluidos de forma lenta dificilmente levará à congestão pulmonar. No cálculo da hidratação de manutenção, deve-se levar em consideração as medicações, como a infusão do sulfato de magnésio⁷⁰.

3.8 Técnica Anestésica na Pré-Eclâmpsia

Na ausência de contraindicações, a anestesia no neuroeixo é a técnica anestésica preferencial para cesariana em pacientes com pré-eclâmpsia, conforme recomendado pela Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) e Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas⁸⁰⁻⁸². A raquianestesia, a peridural ou a combinação de ambas podem ser utilizadas de forma satisfatória em pacientes com PEG⁸³.

Historicamente, acreditava-se que a anestesia peridural seria mais segura que a raquianestesia em casos de PEG, uma vez que a peridural conferia menor risco de hipotensão significativa⁸⁴. Um rigoroso estudo realizado por Visalyaputra *et al.*⁸⁰, com o objetivo de comparar a hipotensão nas técnicas anestésicas, concluiu que pacientes com PEG submetidas à raquianestesia apresentaram mais hipotensão severa quando comparadas ao grupo que recebeu peridural, apesar de não ter ocorrido repercussão clínica significativa no desfecho materno e fetal. Estudos mais recentes demonstraram que a necessidade de vasopressores para pacientes com PEG foi similar quando comparado a raquianestesia e a anestesia peridural⁸⁵⁻⁸⁷.

A anestesia combinada (raquianestesia e peridural) pode ser utilizada durante cesariana de pacientes com PEG com o objetivo de minimizar as repercussões hemodinâmicas, uma vez que pequenas doses de anestésicos locais intratecais são utilizadas⁸⁸. Como a incidência de hipotensão é dependente da dose de anestésico local utilizada, a anestesia combinada, quando comparada com a peridural isolada, está associada a baixo risco de hipotensão⁸⁹.

A hipotensão após o bloqueio espinal em pacientes com PEG pode decorrer da rápida instalação do bloqueio simpático, depleção do volume plasmático e disfunção ventricular esquerda. Além disso, o bloqueio espinal traz consigo preocupações relacionadas à hipoperfusão uteroplacentária e ao risco de hipertensão e edema agudo de pulmão na correção farmacológica da hipotensão⁹⁰.

Os vasopressores utilizados na obstetrícia incluem os de ação direta nos receptores α_1 , como a fenilefrina, e os que agem direta e indiretamente, como a efedrina e o metaraminol. Aragão *et al.*⁹¹, compararam a infusão contínua de metaraminol, efedrina e fenilefrina durante cesariana, não havendo diferença na incidência de hipotensão materna e Apgar neonatal, apesar de menor pH e menor excesso de bases no grupo tratado com efedrina. A literatura atual tem recomendado a fenilefrina como o vasopressor de escolha no que concerne à fisiologia materno-fetal^{92,93}.

Além disso, os parâmetros hematológicos, especialmente as plaquetas, devem ser levados em consideração na avaliação e escolha da técnica anestésica. As evidências mais atuais são que a contagem de plaquetas acima de 75.000/mm³, na ausência de outras alterações na coagulação, não está associado ao aumento das complicações do bloqueio de neuroeixo na pré-eclâmpsia^{94,95}.

Por outro lado, anestesia geral pode ser necessária em alguns casos, incluindo situações como coagulopatia, edema agudo de pulmão e eclâmpsia. Existe pouca evidência científica para guiar a escolha da técnica anestésica em pacientes no período pós-convulsivo. Nesses casos, a

anestesia geral tem sido indicada se houver sinais de edema cerebral ou rebaixamento do nível de consciência. Entretanto, se não houver alteração no nível de consciência ou déficits neurológicos, a anestesia do neuroeixo pode ser realizada⁹⁶.

Durante a realização da anestesia geral, deve-se ter vigilância à ocorrência de hipertensão relacionada à intubação traqueal, uma vez que tem sido associada a principal causa direta de mortalidade materna⁹⁷. Durante a laringoscopia direta, pacientes com PEG apresentam aumento significativo na pressão arterial média e na velocidade da artéria cerebral média⁹⁸. A hipertensão pode precipitar um acidente vascular hemorrágico. Um dos cuidados que devem ser tomados durante a anestesia geral é a utilização de medicações para a atenuação da resposta simpática à laringoscopia, como alfentanil, remifentanil, lidocaína e esmolol⁸³. Cuidados adicionais devem ser tomados em relação à dificuldade de intubação e aspiração. Edema faríngeo e glótico estão presentes em pacientes com pré-eclâmpsia, bem como o risco de falha de intubação, quando comparado com gestantes saudáveis^{99,100}.

4 MÉTODOS

Ensaio clínico randomizado cujo projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (número CAAE 01945012.6.0000.0068) em 20 de julho de 2012 (Anexo A), com posterior aprovação da inserção de novos pesquisadores e mudança do pesquisador executante em 4 de junho de 2014, parecer CEP nº 675011 (Anexo B). O projeto foi registrado na plataforma do *ClinicalTrials.gov*, sob número NCT02214186, em 8 de julho de 2014 (Anexo C).

4.1 População Rastreada

Foram rastreados os pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpsia ou pré-eclâmpsia superajuntada, provenientes do ambulatório de pré-natal ou admitidas na emergência obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Caso atendessem aos critérios de inclusão especificados a seguir, um dos investigadores fornecia toda informação referente ao estudo, incluindo os riscos e o caráter voluntário da participação do sujeito da pesquisa, não resultando em qualquer prejuízo ao tratamento em caso de recusa à inclusão no estudo. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo D) foi aplicado às pacientes que desejaram participar do estudo.

4.1.1 Critérios de inclusão

Dentre a população rastreada, foram considerados elegíveis ao estudo, os pacientes que apresentaram pelo menos um dos seguintes critérios para o diagnóstico pré-eclâmpsia grave:

- Pressão arterial sistólica superior ou igual a 160 mmHg ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 110 mmHg em duas medições diferentes, por mais de 30 minutos após decúbito lateral esquerdo na admissão;
- Trombocitopenia com contagem inferior a 100.000 plaquetas por mm³;
- Lesão hepatocelular com elevação de transaminases em níveis maiores que o dobro do valor normal;
- Sintomas de distensão da cápsula hepática como dor epigástrica, náuseas e vômitos;
- Edema agudo de pulmão;
- Alterações no sistema nervoso central e campo visual, como cefaleia, distúrbios visuais, hiperreflexia, amaurose, escotomas cintilantes.

Embora a ocorrência de insuficiência renal tenha sido incluída como critério de gravidade na última atualização do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas²⁷, esta não foi considerada como critério de inclusão, pois corresponde ao desfecho primário do estudo.

4.1.2 Critérios de exclusão

Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão:

- Recusa da paciente;
- Idade menor que 18 anos;
- Contraindicação à raquianestesia;
- Creatinina sérica pré-operatória maior que 1,0 mg/dL;
- Doença renal prévia (rim único, doença renal policística, nefrolitíase);
- Indução de trabalho de parto;
- Pacientes que se encontravam em situações em que o regime de reposição de fluidos preconizados nos dois grupos do protocolo de pesquisa não pudesse ser seguido, como por exemplo, sangramento excessivo ou congestão pulmonar, a critério do juízo clínico discricionário e independente do anesthesiologista assistente.

4.2 Randomização e Intervenção

Após recrutamento e com anuência no TCLE, as pacientes foram randomizadas por meio de uma tabela com sequência de números randômicos em dois grupos identificados em envelopes fechados e opacos, que foram abertos pelo anesthesiologista que realizou o procedimento no centro cirúrgico. O anesthesiologista que conduziu o caso não foi nenhum dos pesquisadores envolvidos no projeto. O pesquisador permaneceu na sala operatória durante a intervenção para orientações e avaliação da intervenção. A randomização das pacientes foi acompanhada de folheto explicativo (Anexo E) para condução do caso em sala operatória.

Os grupos randomizados foram:

- **Grupo Liberal:** os pacientes randomizados para o grupo de estratégia liberal receberam 1500 mL de solução de ringer lactato durante a cesariana.
- **Grupo Restritivo:** os pacientes randomizados para o grupo de estratégia restritiva receberam 250 mL de solução de ringer lactato durante a cesariana.

A definição da quantidade de volume administrado no Grupo Restritivo foi baseada na experiência que se tem com baixos volumes de hidratação intraoperatória em gestantes com cardiopatias graves, em que alíquotas de 250 mL a 300 mL de solução cristaloide são bem toleradas e sem repercussões para essas pacientes^{101,102}. Vale ressaltar que pacientes com doença renal prévia e com valores basais de creatinina acima de 1,0 mg/dL foram excluídas da pesquisa, reduzindo ainda mais potenciais riscos decorrentes da intervenção.

Ao serem admitidas na sala operatória, as pacientes recebiam punção venosa periférica com cateter de teflon, calibre 18 *Gauge*, preferencialmente no membro superior não dominante, caso não tivessem sido encaminhadas com acesso venoso adequado. Iniciava-se a infusão da solução cristaloide conforme protocolo através de equipo microgotas com bureta, em alíquotas de 50 mL até o término do volume total de 250 mL do Grupo Restritivo, a fim de facilitar o controle do volume infundido. No Grupo Liberal, a infusão foi feita em equipo convencional.

Após aferição dos sinais vitais iniciais, prosseguia-se a realização da raquianestesia seguindo protocolo da Divisão de Anestesia do HC-FMUSP com bupivacaína hiperbárica 15mg, fentanil 20 mcg e morfina 80 mcg com agulha *Whitacre* 27G, preferencialmente, entre a terceira e quarta vértebras lombares (L3-L4). A administração das medicações intravenosas adjuvantes no intraoperatório foram realizadas da seguinte forma:

- Cefazolina: 2g diluídos em 20 mL de água destilada antes da incisão cirúrgica;
- Ocitocina: 5 unidades diluídas em 20 mL de ringer lactato da solução pré-determinada para cada grupo, administrado lentamente em 5 minutos, sendo repetido conforme necessidade, após a extração placentária;
- Dipirona: 2 g diluídos em 16 mL de água destilada;
- Dexametasona: 4 mg diluídos em 8 mL de água destilada;
- Ondansetrona: 8 mg diluídos em 18 mL de água destilada.

Na ocorrência de relato de alergia a alguma das medicações acima, a substituição era realizada. Não foram administrados anti-inflamatórios não-esteroidais e omeprazol durante a internação hospitalar para que não houvesse interferência na função renal no pós-operatório (PO).

Após o término da administração de fluidos pré-estabelecida para cada grupo, foi iniciada no intraoperatório a infusão de 10 unidades de ocitocina diluídas em 500 mL de soro glicosado 5% por um período de 6 horas, em bomba de infusão contínua, conforme prescrição padrão do Departamento de Obstetrícia do HC-FMUSP. Após o término da infusão da ocitocina, as pacientes não recebiam hidratação de manutenção. Na Figura 5, está esquematizado o fluxo de pacientes e intervenção do estudo.

PO: Pós-operatório

Figura 5 - Desenho esquemático do fluxo de pacientes e intervenção no estudo. São coletados três amostras sanguíneas (4 mL cada) e uma amostra urinária (pelo menos 20 mL) em momentos distintos (pré-operatório, 1º PO e 2º PO)

A administração de sulfato de magnésio seguiu o modelo de Pritchard⁸⁴, cuja principal via de administração é intramuscular (IM), não havendo a necessidade da infusão de fluidos para a dose de manutenção do sulfato de magnésio. A administração do sulfato de magnésio foi realizada da seguinte forma:

- Dose de ataque: 4 g, IV, em bolus, em 5-10 minutos, seguido de 10 g IM profundo (5 g em cada glúteo);
- Dose de manutenção: 5 g intramuscular a cada 4 horas (em glúteos alternados).

A dose de ataque era administrada antes da admissão da paciente na sala operatória.

A aferição da pressão arterial intraoperatória ocorreu a cada minuto até a retirada uterina do recém-nascido e a cada 3 minutos após o nascimento. O manejo hemodinâmico intraoperatório foi realizado da seguinte forma:

- Metaraminol 200 mcg, IV, seguido de bolus de 3 mL de água destilada, se redução da pressão arterial maior que 20% do valor inicial, com doses subsequentes se persistência da hipotensão;
- Hidralazina 5 mg, IV, seguido de bolus de 3 mL de água destilada, se pressão arterial maior que 180 x 110 mmHg, com doses subsequentes se persistência da hipertensão.

Ao término do procedimento cirúrgico, as pacientes foram encaminhadas à sala de recuperação pós-anestésica (RPA) ou à unidade de terapia intensiva. Na RPA, permaneciam até atingir pontuação 10 na escala de Aldrete e Kroulik¹⁰³, sendo direcionadas para a enfermaria. A dieta via oral e ingestão hídrica foram liberadas após 8 horas do procedimento, após avaliação da equipe médica.

A admissão na UTI seguiu os seguintes critérios: hipertensão refratária à hidralazina; edema agudo de pulmão ou outra condição associada a hipoxemia; distúrbio hemorrágicos; alteração no nível de consciência ou outra condição clínica avaliada pelo anestesiológico e obstetra que conduziram o caso.

4.3 Variáveis Analisadas e Definição de Desfechos

As variáveis analisadas foram creatinina, ácido úrico, NGAL e Cistatina C, hemoglobina, plaquetas, Tempo de Atividade Protrombínica (TAP), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPA) e proteinúria (amostra isolada). Todas as variáveis foram analisadas nos seguintes momentos:

- Pré-operatório (basal): amostra sanguínea e urinária colhida na admissão do paciente no centro cirúrgico, antes da realização da raquianestesia;
- 1º dia pós-operatório (1º PO): amostra sanguínea e urinária colhida 24 horas após a hora da primeira coleta;
- 2º dia pós-operatório (2º PO): amostra sanguínea e urinária colhida 48 horas após a hora da primeira coleta.

4.3.1 Desfecho primário

O desfecho primário consistiu na avaliação da função renal utilizando o critério de AKIN modificado que utiliza a medida da creatinina sérica para classificação de injúria renal aguda⁵². A lesão renal é graduada em estágios I, II e III, baseados em aumento da creatinina sérica ou redução no débito urinário:

- Estágio I: aumento de creatinina sérica em 1,5 vezes ou aumento de 0,3 mg/dL ou ainda débito urinário < 0,5 mL/kg/h durante 6 horas;
- Estágio II: aumento de duas vezes do valor da creatinina sérica ou redução do débito urinário a menos de 0,5 mL/kg/h por 12 horas;

- Estágio III: aumento de três vezes do valor da creatinina sérica ou seu valor absoluto superior a 4 mg/dL ou ainda redução no débito urinário inferior a 0,3 mL/kg/h por 12h ou anúria.

Apesar do critério de AKIN também levar em consideração o débito urinário, optou-se por considerar apenas a medida da creatinina como parâmetro, por se tratar de um dado mais objetivo e menos sujeito a interferências. A sonda vesical foi retirada 12 horas após a cesariana, conforme rotina institucional.

4.3.2 Desfechos secundários

Marcadores renais

A avaliação da proteinúria, em amostra isolada de urina, e marcadores séricos renais tais como: ureia, ácido úrico, NGAL e cistatina C. Além disso, avaliar a TFG estimada através da equação *Modification for Diet in Renal Disease* (MDRD)¹⁰⁴ e equação baseada em cistatina C e creatinina¹⁰⁵.

Equação MDRD é expressa na população feminina através do valor de creatinina sérica, em mg/dl, e idade, em anos, conforme a seguir¹⁰⁴:

$$186 \times \text{creatinina}^{-1.154} \times \text{idade}^{-0.203} \times 0,742$$

Para negros, multiplica-se o resultado final da equação por 1,212.

A equação baseada em cistatina C e creatinina é expressa na população feminina através dos intervalos dos valores de creatinina sérica (Cr), em mg/dL, e cistatina C sérica (Cis), em mg/L, conforme a seguir¹⁰⁵:

$$\text{Cr} \leq 0,7 \text{ e } \text{Cis} \leq 0,8 \quad 130 \times (\text{Cr}/0,7)^{-0,248} \times (\text{Cis}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{idade}}$$

$$\text{Cr} \leq 0,7 \text{ e } \text{Cis} > 0,8 \quad 130 \times (\text{Cr}/0,7)^{-0,248} \times (\text{Cis}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{idade}}$$

$$\text{Cr} > 0,7 \text{ e } \text{Cis} \leq 0,8 \quad 130 \times (\text{Cr}/0,7)^{-0,601} \times (\text{Cis}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{idade}}$$

$$\text{Cr} > 0,7 \text{ e } \text{Cis} > 0,8 \quad 130 \times (\text{Cr}/0,7)^{-0,601} \times (\text{Cis}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{idade}}$$

Para negros, multiplica-se o resultado final da equação por 1,08.

Parâmetros hematológicos

Avaliação da anemia pós-operatória através da dosagem de hemoglobina e coagulação através das plaquetas, TAP e TTPA.

Avaliação neonatal

Avaliação do recém-nascido através da escala de Apgar no 1° e 5° minuto e gasometria do cordão umbilical (pH, bicarbonato e *base excess*) colhida logo após a extração placentária.

Avaliação perioperatória

Avaliação da necessidade do uso de vasopressor (metaraminol) e vasodilatador (hidralazina) no intraoperatório, débito urinário intraoperatório, transfusão sanguínea, necessidade de oxigênio complementar (se saturação arterial de oxigênio menor que 94%), admissão em UTI e tempo para alta hospitalar.

4.4 Coleta de Dados e Processamento das Amostras

Os dados demográficos das pacientes foram coletados em instrumento de coleta próprio do protocolo de pesquisa (Anexo F) e, em seguida, adicionado ao banco de dados RedCap¹⁰⁶.

As amostras sanguíneas foram colhidas em três frascos de 4 mL cada, sendo encaminhado diretamente para o laboratório central do HC-FMUSP, identificadas pelo protocolo de pesquisa PR-978 devidamente cadastrado no laboratório (Anexo G). Um dos frascos se destinava a dosagem de hemoglobina, ácido úrico, ureia, creatinina e plaquetas. O outro era destinado a dosagem de TAP e TTPA. O terceiro frasco era destinado para dosagem de cistatina C e NGAL. A amostra era imediatamente centrifugada por 20 minutos a 4 °C a 4500 rpm, sendo o plasma armazenado a -70 °C. Ao final do estudo, cistatina C e NGAL foram dosadas utilizando o kit comercial HKI2MAG-99K e HADK1MAG-61K, respectivamente (Merck Millipore - Darmstadt, Germany). Foram analisados com Bio-plex 200 (Bio-rad Laboratórios - Texas - USA) utilizando a tecnologia Luminex X-MAP.

A amostra urinária de pelo menos 20 mL para dosagem da proteinúria isolada era colhida da sonda vesical de demora imediatamente antes de começar a cesariana. As amostras do 1° e 2° PO eram colhidas pela própria paciente após devida orientação, uma vez que a sonda vesical já havia sido removida.

4.5 Cálculo do Tamanho da Amostra

O tamanho total da amostra foi calculado a partir de um estudo piloto com 20 pacientes (10 pacientes em cada grupo), considerando a disfunção renal ($AKIN \geq 1$) de 40% no grupo de gestantes submetidas à restrição hídrica e 80% no grupo submetido a hidratação convencional. Com poder de 80% e confiança de 95%, a amostra necessária para realização do estudo foi de 23 gestantes em cada grupo de interesse. O cálculo foi baseado na comparação de duas proporções.

4.6 Análise Estatística

As variáveis quantitativas com distribuição normal foram descritas por média e desvio padrão e as sem distribuição normal por mediana e intervalo interquartilico. O teste de Kolmogorov-Sminov foi utilizado para avaliar a distribuição normal das variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. A associação entre as variáveis categóricas foi avaliada pelo teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher.

Para comparar médias foram utilizados os testes t-Student ou Mann-Whitney para amostras independentes. Para avaliação dos grupos no decorrer do tempo, foi utilizado como teste paramétrico, a análise de variância para medidas repetidas e como testes não-paramétricos foram utilizados testes de Kruskal-Wallis e Friedman. As variáveis com dados faltantes (*missing data*) não foram consideradas na análise estatística.

O nível de significância adotado foi de 5% ($\alpha = 0,05$) e as análises foram realizadas no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 18.0.

5 RESULTADOS

5.1 Amostra do Estudo

No período correspondente de julho de 2014 a setembro de 2015 foram rastreadas 273 pacientes com pré-eclâmpsia atendidas no HC-FMUSP, sendo elegíveis 110 pacientes com pré-eclâmpsia grave, seguindo os critérios diagnósticos de gravidade anteriormente determinados. Dentre as pacientes elegíveis, foram randomizadas 46 pacientes, conforme o fluxograma abaixo (Figura 6). Duas pacientes em cada grupo foram desviadas do protocolo, porém continuaram na análise final como intenção de tratar.

Figura 6 - Fluxograma do estudo AINE: anti-inflamatório não-esteroidal

5.2 Caracterização dos Grupos

As pacientes dos grupos liberal e restritivo não tiveram diferença quanto à idade, índice de massa corporal (IMC), idade gestacional, gestação gemelar, hipertensão arterial crônica, pré-eclâmpsia em gestação anterior, drogas anti-hipertensivas utilizadas antes da admissão hospitalar, diabetes, tempo cirúrgico, pressão arterial sistólica e diastólica na admissão em sala operatória, conforme mostrado da Tabela 1. Os dados individuais de cada paciente estão apresentados no Anexo H.

Tabela 1 - Características demográficas dos grupos Liberal e Restritivo

	Grupo Liberal (n=23)	Grupo Restritivo (n=23)
Idade (anos)*	31 ± 8	33 ± 5
IMC (kg/m ²)**	34,1 (26,9 - 38,0)	30,1 (28,0 - 33,7)
Idade gestacional (semanas)**	36,9 (35,3 - 37,0)	36,7 (30,1 - 37,4)
Gestação gemelar***	2 (12,15%)	3 (14,3%)
Hipertensão arterial crônica [#]	11 (47,8%)	9 (39,1%)
Pré-eclâmpsia em outra gestação [#]	9 (39,1%)	11 (47,8%)
Drogas anti-hipertensivas utilizadas antes da admissão hospitalar****		
Metildopa	7 (30,4%)	9 (39,1%)
Metildopa e pindolol	2 (8,6%)	2 (8,6%)
Metildopa e anlodipino	0	1 (4,3%)
Metildopa, pindolol e anlodipino	2 (8,6%)	1 (4,3%)
Pindolol	4 (17,3%)	2 (8,6%)
Nenhuma	8 (35,1%)	8 (35,1%)
Diabetes [#]	9 (39,1%)	5 (21,7%)
Tempo cirúrgico (min)**	120 (120 - 140)	120 (110 - 135)
Pressão arterial sistólica (mmHg)*	161 ± 17	170 ± 20
Pressão arterial diastólica (mmHg)*	100 ± 11	105 ± 15

Valores apresentados em média ± desvio-padrão, mediana (intervalo interquartilico) e números absolutos (porcentagem). * Teste t-Student; ** Teste Mann-Whitney; ***Teste exato de Fisher
[#]Teste qui-quadrado.

IMC: Índice de massa corporal.

5.3 Desfecho Primário

O desfecho primário, correspondente à ocorrência de lesão renal aguda graduada pela creatinina no critério de AKIN, foi 43,5% em ambos os grupos (Tabelas 2 e 3). Não houve diferença estatística quanto à graduação em estágios da lesão renal entre os grupos. Houve um caso de hemodiálise (AKIN estágio 3) no Grupo Liberal.

Tabela 2 - Marcadores renais nos grupos Liberal e Restritivo

Variável	Momento	Grupo Liberal (n = 23)	Grupo Restritivo (n = 23)
Creatinina (mg/dL)*	Basal	0,69 (0,55 - 0,83)	0,73 (0,55 - 0,83)
	1º PO	0,99 (0,80 - 1,22) [§]	0,93 (0,76 - 1,25) [§]
	2º PO	0,96 (0,80 - 1,09) [§]	0,84 (0,69 - 1,08) ^{§¶}
Ureia (mg/dL)*	Basal	21,00 (18,25 - 31,25)	31,00 (22,50 - 42,00)
	1º PO	35,00 (22,25 - 49,00) [§]	37,00 (34,50 - 50,50) [§]
	2º PO	36,00 (21,25 - 45,50) [§]	30,00 (28,50 - 39,00) [¶]
Cistatina C (mg/L)**	Basal	1,73 ± 0,6	1,99 ± 0,61
	1º PO	1,93 ± 0,8	2,03 ± 0,66
	2º PO	1,64 ± 0,5 [¶]	1,72 ± 0,43 [¶]
NGAL (mg/L)*	Basal	0,16 (0,10 - 0,20)	0,15 (0,13 - 0,22)
	1º PO	0,18 (0,13 - 0,26)	0,21 (0,16 - 0,29) [§]
	2º PO	0,15 (0,10 - 0,24)	0,15 (0,11 - 0,22) [¶]
TFG - MDRD (mL/min/1,73m ²)**	Basal	102,43 ± 27,72	109,56 ± 51,88
	1º PO	68,62 ± 22,74 [§]	69,72 ± 25,68 [§]
	2º PO	71,24 ± 26,67 [§]	78,56 ± 23,34 [§]
TFG - Cistatina C e creatinina (mL/min/1,73m ²)**	Basal	69,73 ± 22,45	56,87 ± 18,07
	1º PO	55,27 ± 17,06 [§]	48,67 ± 23,06 [§]
	2º PO	58,67 ± 21,95 [¶]	58,53 ± 20,13 [¶]
Proteinúria (g/L)*	Basal	0,46 (0,32 - 1,71)	2,63 (0,80 - 9,60)
	2º PO	0,15 (0,10 - 0,88) [§]	0,40 (0,28 - 0,58) [§]
	2º PO	0,20 (0,10 - 0,48) [§]	0,45 (0,10 - 2,23) [§]
Ácido úrico (mg/dL)**	Basal	5,54 ± 1,82	6,80 ± 1,86
	1º PO	6,16 ± 1,95	6,74 ± 2,64
	2º PO	6,35 ± 2,11	6,69 ± 2,50

Valores apresentados em mediana (intervalo interquartilico) e média ± desvio-padrão *Testes de Kruskal-Wallis e Friedman; **Análise de Variância para medidas repetidas; §Comparação significativa em relação ao Basal (p < 0,05).

¶ Comparação significativa em relação ao 1º PO (p < 0,05).

NGAL: Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos; TGF: Taxa de filtração glomerular; MDRD: Modification for Diet in Renal Disease.

Tabela 3 - Lesão renal graduada pelo modelo AKIN e hemodiálise nos grupos Liberal e Restritivo

	Grupo Liberal	Grupo Restritivo	p
AKIN	10 (43,5%)	10 (43,5%)	0,525*
Estratificação AKIN			0,540**
Estágio 1	7 (30,4%)	6 (26,1%)	
Estágio 2	2 (8,7%)	4 (17,4%)	
Estágio 3	1 (4,3%)	0	
Hemodiálise	1 (4,3%)	0	>0,999***

*Teste qui-quadrado; ** Teste Mann-Whitney; *** Teste exato de Fisher.

AKIN: Acute Kidney Injury Network.

5.4 Desfechos Secundários

5.4.1 Marcadores renais

O perfil da curva de creatinina foi semelhante entre os grupos liberal e restritivo no pós-operatório (Gráfico 1). Houve aumento significativo da creatinina no 1° e 2° PO quando comparado aos valores basais ($p < 0,05$) em ambos os grupos, com redução significativa da creatinina do 2° PO em relação ao 1° PO apenas no Grupo Restritivo (Tabela 2). O débito urinário intraoperatório foi significativamente maior no Grupo Liberal (116 mL/h) do que no restritivo (80 mL/h, $p = 0,032$), conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 4 - Variáveis perioperatórias

	Grupo Liberal (n=23)	Grupo Restritivo (n=23)	p
Débito urinário intraoperatório (mL/h)	116 (69 - 191)	80 (37 - 110)	0,032*
Vasodilatador intraoperatório	2 (8,7%)	1 (4,3%)	>0,999**
Vasopressor intraoperatório	15 (65,2%)	18 (78,3%)	0,326***
Metaraminol intraoperatório (mg)	0,8 (0,6 - 1,4)	1,2 (0,9 - 2,2)	0,039*
Oxigênio suplementar	6 (33,3%)	7 (30,4%)	>0,999***
Transfusão sanguínea	2 (8,7%)	1 (4,3%)	>0,999**
Internação em UTI	2 (8,7%)	0	>0,999**
Alta hospitalar pós-parto (dias)	3 (3 - 3)	3 (3 - 5)	0,196*

Valores apresentados em mediana (intervalo interquartilico) e números absolutos (porcentagem).

* Teste Mann-Whitney; **Teste exato de Fisher; ***Teste qui-quadrado.

UTI: Unidade de terapia intensiva.

Gráfico 1 - *Boxplot* da creatinina do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório

Valores expressos em mediana, intervalo interquartilico, valores máximos, mínimos e extremos (o *) dos grupos restritivo e liberal. Testes de Kruskal-Wallis e Friedman sem diferença entre os grupos ($p > 0,05$).

PO: Pós-operatório.

A ureia apresentou comportamento semelhante entre os grupos (Gráfico 2). No Grupo Liberal, houve aumento no 1° e 2° PO quando comparado aos valores basais ($p = 0,001$). No Grupo Restritivo, houve aumento no 1° PO quando comparado ao valor basal ($p = 0,002$), seguida de redução no 2° PO ($p = 0,017$).

Gráfico 2 - *Boxplot* da ureia do pré-operatório ao 2° dia pós-operatório

Valores expressos em mediana, intervalo interquartilico, valores máximos, mínimos e extremos (o *) dos grupos restritivo e liberal. Testes de Kruskal-Wallis e Friedman sem diferença entre os grupos ($p > 0,05$).
PO: Pós-operatório.

A redução da proteinúria foi semelhante em ambos os grupos (Gráfico 3), havendo diminuição nos valores do pós-operatório em relação ao basal ($p < 0,05$).

Gráfico 3 - *Boxplot* da proteinúria do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório

Valores expressos em mediana, intervalo interquartílico, valores máximos, mínimos e extremos (o *) dos grupos restritivo e liberal. Testes de Kruskal-Wallis e Friedman sem diferença entre os grupos ($p > 0,05$)
PO: Pós-operatório.

O ácido úrico não apresentou diferença com relação aos grupos e aos momentos avaliados (Tabela 2 e Gráfico 4).

Gráfico 4 - Ácido úrico do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório

Valores expressos em média e desvio-padrão dos grupos restritivo e liberal. Análise de variância para medidas repetidas sem diferença entre os grupos ($p > 0,05$)
PO: Pós-operatório.

A cistatina C apresentou variação no período analisado com redução significativa ($p = 0,006$) no 2º PO comparada ao 1º PO em ambos os grupos (Gráfico 5 e Tabela 2).

Gráfico 5 - Cistatina C do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório

Valores expressos em média e desvio-padrão dos grupos restritivo e liberal. Análise de variância para medidas repetidas sem diferença entre os grupos ($p > 0,05$) PO: Pós-operatório.

No Grupo Liberal, não houve variação dos valores de NGAL no período analisado (Gráfico 6). No Grupo Restritivo, observou-se aumento de NGAL no 1º PO em relação ao pré-operatório ($p = 0,005$) e seguida por diminuição no 2º PO em relação ao 1º PO ($p = 0,006$).

Gráfico 6 - *Boxplot* de NGAL do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório

Valores expressos em mediana, intervalo interquartílico, valores máximos, mínimos e extremos (*) dos grupos restritivo e liberal. Testes de Kruskal-Wallis e Friedman sem diferença entre os grupos ($p > 0,05$)

NGAL: Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos; PO: Pós-operatório.

As TFG estimadas por MDRD e cistatina C tiveram variações semelhante entre os grupos restritivo e liberal (Gráficos 7 e 8). TFG estimada pela equação MDRD teve redução no 1º e 2º PO em relação aos valores pré-operatórios ($p < 0,001$). TFG estimada pela creatinina e cistatina C apresentou diminuição no 1º PO em relação ao pré-operatório ($p = 0,002$) e aumento no 2º PO em relação ao 1º PO ($p = 0,020$), retornando aos valores basais. Não houve diferença entre os valores pré-operatórios e do 2º PO da TFG estimada por creatinina e cistatina C.

Gráfico 7 - Taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula MDRD do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório

Valores expressos em média e desvio-padrão dos grupos restritivo e liberal. Análise de variância para medidas repetidas sem diferença entre os grupos ($p > 0,05$)
 TGF: Taxa de filtração glomerular; MDRD: *Modification for Diet in Renal Disease*; PO: Pós-operatório.

Gráfico 8 - Taxa de filtração glomerular estimada pela cistatina C e creatinina do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório

Valores expressos em média e desvio-padrão dos grupos restritivo e liberal. Análise de variância para medidas repetidas sem diferença entre os grupos ($p > 0,05$)
TGF: Taxa de filtração glomerular; PO: Pós-operatório.

5.4.2 Parâmetros hematológicos

A redução da hemoglobina no pós-operatório foi igual entre os grupos restritivo e liberal (Gráfico 9). Houve redução significativa da hemoglobina no 1º e 2º PO quando comparado aos valores basais ($p < 0,001$) em ambos os grupos (Tabela 5). A ocorrência de transfusão sanguínea não diferiu entre os grupos (Tabela 4).

Tabela 5 - Parâmetros hematológicos nos grupos Liberal e Restritivo

Variável	Momento	Grupo Liberal (n = 23)	Grupo Restritivo (n = 23)
Hemoglobina (g/dL)*	Basal	11,61 ± 1,75	11,82 ± 1,28
	1º PO	10,09 ± 2,14 [§]	10,78 ± 2,00 [§]
	2º PO	10,09 ± 1,99 [§]	10,61 ± 1,95 [§]
Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)*	Basal	194,40 ± 77,86	207,94 ± 71,37
	1º PO	183,25 ± 83,23	201,11 ± 61,68
	2º PO	192,85 ± 80,69 [¶]	221,82 ± 62,92 [¶]
TAP/INR**	Basal	1,00 (0,95 - 1,10)	0,95 (0,95 - 0,98) [#]
	1º PO	1,03 (0,95 - 1,09)	0,95 (0,95 - 0,99) [#]
	2º PO	1,00 (0,97 - 1,07)	0,95 (0,95 - 0,99) [#]
TTPA/R*	Basal	0,98 ± 0,13	1,01 ± 0,08
	1º PO	1,07 ± 0,10 [§]	1,03 ± 0,10
	2º PO	1,07 ± 0,13 [§]	1,01 ± 0,07

Valores apresentados em mediana (intervalo interquartilico) e média ± desvio-padrão.

*Análise de Variância para medidas repetidas; **Testes de Kruskal-Wallis e Friedman;

[§]Comparação significativa em relação ao basal ($p < 0,001$);

[¶] Comparação significativa em relação ao 1º PO ($p < 0,001$); [#]Comparação significativa em relação ao Grupo Liberal ($p < 0,05$).

TAP/INR: Índice de normatização internacional do tempo de atividade protrombínica; TTPA/R: Relação do tempo de tromboplastina parcial ativado.

Gráfico 9 - Hemoglobina do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório

Valores expressos em média e desvio-padrão dos grupos restritivo e liberal. Análise de variância para medidas repetidas sem diferença entre os grupos ($p > 0,05$)
PO: Pós-operatório.

Os valores do índice de normatização internacional do tempo de atividade protrombínica (TAP/INR) apresentaram-se de forma distinta entre os grupos ($p < 0,05$) (Gráfico 10). O Grupo Liberal apresentou maiores valores de TAP/INR quando comparado ao Grupo Restritivo nos três momentos analisados (Tabela 5).

Gráfico 10 - Tempo de atividade protrombínica do pré-operatório ao 2º dia pós-operatório

Valores expressos em mediana, intervalo interquartilico, valores máximos, mínimos e extremos (o *) dos grupos restritivo e liberal. Testes de Kruskal-Wallis e Friedman com diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos três momentos analisados ($p < 0,05$). TAP/INR: Índice de normatização internacional do tempo de atividade protrombínica; PO: Pós-operatório.

A relação do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA/R) apresentou comportamento diferente entre os grupos durante o período de observação do trabalho ($p < 0,05$). O Grupo Liberal apresentou aumento no 1° e 2° PO com relação ao valor basal ($p < 0,05$) (Gráfico 11 e Tabela 5).

Gráfico 11 - Tempo de tromboplastina parcial ativado do pré-operatório ao 2° dia pós-operatório

Valores expressos em média e desvio-padrão dos grupos restritivo e liberal. Análise de variância para medidas repetidas sem diferença entre os grupos ($p > 0,05$). PO: Pós-operatório; TTPA/R: relação do tempo de tromboplastina parcial ativado.

As plaquetas apresentaram a mesma variação no decorrer do tempo em ambos os grupos, com aumento significativo no 2° PO em relação ao 1°PO ($p < 0,001$) em ambos os grupos (Gráfico 12 e Tabela 5).

Gráfico 12 - Plaquetas do pré-operatório ao 2° dia pós-operatório

Valores expressos em média e desvio-padrão dos grupos restritivo e liberal. Análise de variância para medidas repetidas sem diferença entre os grupos ($p > 0,05$).

PO: Pós-operatório.

5.4.3 Desfecho neonatal

O desfecho neonatal avaliado pelo Apgar e pela gasometria do cordão umbilical também não diferiu entre os grupos (Tabela 6).

Tabela 6 - Desfecho neonatal

	Grupo Liberal (n=23)	Grupo Restritivo (n=23)	p
Apgar 1° minuto	8 (7 - 8)	8 (7- 9)	0,663*
Apgar 5° minuto	9 (9 - 9)	9 (8 -10)	0,621*
Cordão umbilical			
pH	7,22 ± 0,11	7,23 ± 0,66	0,647**
Bicarbonato (mEq/mL)	22,13 ± 2,29	23,71 ± 4,07	0,190**
<i>Base Excess</i>	- 6,52 ± 3,23	- 5,71 ± 2,05	0,414**

Valores apresentados em média ± desvio-padrão, mediana (intervalo interquartilico) e números absolutos (porcentagem).

* Teste Mann-Whitney; **Teste t-Student.

5.4.4 Avaliação perioperatória

A necessidade de internação em UTI, uso de vasodilatador e de vasopressor, necessidade de oxigênio suplementar e tempo de internação hospitalar não foram diferentes entre os grupos. Apesar da necessidade do uso de vasopressor entre os grupos ter sido igual, a dose de metaraminol utilizada no Grupo Restritivo foi superior a dose utilizada no Grupo Liberal (1,2 mg *versus* 0,8 mg, p = 0,039) conforme mostrado na Tabela 4.

6 DISCUSSÃO

Nesse estudo, observou-se piora da função renal após cesariana de pacientes com PEG, independente do regime de hidratação intraoperatória utilizado, com ocorrência de IRA de 43,5% em cada grupo.

Esses achados vão de encontro ao manejo clínico tradicional da PEG, em que expansão volêmica vigorosa com cristaloídes seria necessária para reverter o estado de hipovolemia, reduzir a resistência vascular periférica, aumentar o débito cardíaco e a perfusão tecidual¹⁰⁷. Entretanto, os estudos mais atuais introduziram conceitos diferentes sobre a expansão hídrica na pré-eclâmpsia. Em um estudo sobre a distribuição e eliminação de cristaloíde, Drobin *et al.*¹⁰⁸ demonstraram maior taxa de distribuição de fluidos do compartimento central para o tecido periférico, bem como maior taxa de eliminação de fluidos nas pacientes com pré-eclâmpsia quando comparado com gestantes saudáveis. Evidenciaram que após a expansão volêmica com 12,5 mL/kg de cristaloíde, apenas uma pequena quantidade deste volume permaneceu no compartimento central, sendo eliminado 15 minutos após a administração.

A expansão volêmica tem sido tradicionalmente utilizada para restabelecer a pressão sanguínea após a vasodilatação causada pela raquianestesia⁹⁰. Karinen *et al.*¹⁰⁹ avaliando o estado hemodinâmico de pacientes com pré-eclâmpsia submetidas à raquianestesia, concluíram que a

pré-hidratação com 1 L de cristaloides não previne a hipotensão materna após o bloqueio espinal e que mudanças significativas na velocidade da artéria uterina só aconteciam quando a pressão arterial sistólica reduzia a valores menores que 80% do basal.

No presente estudo, o uso de metaraminol durante a cesariana foi necessário em ambos os grupos, porém com maior dose utilizada no Grupo Restritivo. Estudos recentes apontam que o uso de cristaloides tem pouco¹¹⁰ ou nenhum^{111,112} benefício no combate à hipotensão e na redução do uso de vasopressores durante cesariana. Kee *et al.*¹¹³ avaliaram o impacto da pré-hidratação na dose de metaraminol necessária durante cesariana para manutenção da pressão arterial média em pacientes saudáveis. Evidenciaram que a infusão de 20 mL/kg de ringer lactato não altera a dose total de metaraminol utilizada durante a cesariana sob raquianestesia, bem como os defechos materno e fetal. Apenas nos cinco primeiros minutos após o bloqueio espinal, houve maior necessidade de metaraminol no grupo que não recebeu a expansão volêmica com cristalóide. Dessa forma, os autores concluíram que a expansão com cristaloides pode ser dispensável durante cesariana, caso seja realizado o deslocamento uterino e o uso de metaraminol no controle pressórico.

Pacientes com pré-eclâmpsia apresentam menos hipotensão severa após o bloqueio espinal, necessitando de menores doses de vasopressores durante a cesariana¹¹⁴⁻¹¹⁶. Clark *et al.*¹¹⁵ demonstraram, em um estudo de caso-controle, que a dose de efedrina utilizada em pacientes com PEG foi menor do que a dose utilizada em gestantes saudáveis, sendo os dois grupos submetidas a uma pré-hidratação restritiva com 250 mL de cristaloides.

O maior débito urinário intraoperatório no Grupo Liberal não foi associado a um melhor desfecho na função renal pós-operatória na presente casuística. Não existe uma relação consistente entre o fluxo sanguíneo renal, a perfusão renal e a o débito urinário¹¹⁷. A expansão hídrica como forma de prevenção e tratamento da oligúria em pacientes com PEG também tem sido questionada. Brun *et al.*¹¹⁸ demonstraram que 56% das pacientes com PEG apresentaram oligúria, sendo que destas, apenas 52% respondiam à administração de cristaloides. Nesse mesmo trabalho, os autores demonstraram que o débito urinário não foi bom preditor de fluido responsividade em PEG. Portanto, o débito urinário parece não ser um bom marcador de responsividade volêmica na PEG, não devendo ser utilizado rotineiramente como guia terapêutico.

Diversos estudos têm demonstrado os efeitos adversos da sobrecarga hídrica na piora da disfunção orgânica em situações clínicas que cursam com aumento da resposta inflamatória sistêmica, como sepse, traumas e cirurgias de grande porte¹¹⁹⁻¹²³. A sobrecarga hídrica, fisiologicamente, leva à disfunção orgânica por meio de edema tissular, diminuição na extração periférica de oxigênio, obstrução do fluxo sanguíneo capilar, diminuição da drenagem linfática e distúrbios nas interações celulares. Esses efeitos são pronunciados em órgãos encapsulados, como fígado e rins, nos quais a incapacidade de acomodação adicional de volume, sem aumento na pressão intersticial, leva à diminuição da perfusão orgânica. Por essa razão, edema tissular parece ter participação direta na progressão da injúria renal aguda¹¹⁹.

Assim como ocorreu no presente estudo, estratégias restritivas de hidratação não têm sido associadas à piora da função renal em pacientes críticos em terapia intensiva¹²⁴⁻¹²⁶. No estudo randomizado e multicêntrico FACTT, foi avaliado o balanço hídrico em pacientes com lesão pulmonar aguda. Na análise quanto ao desfecho da função renal, não houve diferença entre os grupos restritivos e liberais, porém, houve redução significativa de terapia substitutiva renal no Grupo Restritivo¹²⁶.

As evidências atuais sobre o impacto da sobrecarga hídrica nos pacientes críticos reforçam a preocupação com o manejo hídrico na pré-eclâmpsia, principalmente na sua forma grave, apesar da lacuna literária existente sobre esse assunto. Algumas diretrizes da prática clínica obstétrica têm recomendado terapias hídricas mais restritivas na pré-eclâmpsia. No protocolo seguido pelos Hospitais de Yorkshire, foi proposta uma restrição de fluidos até 80 mL/hora no período periparto, com uma tolerância de 20 mL/hora de débito urinário nas primeiras oito horas após o parto em pacientes com PEG e eclâmpsia. Após 5 anos de estudo com 210.631 pacientes, em 16 maternidades em Yorkshire, seguindo a aplicação do protocolo, a incidência de edema pulmonar foi 2,3% e de injúria renal com necessidade de hemodiálise foi 0,55%¹²⁷.

Em uma cohort analisando o impacto da implementação de um protocolo assistencial no manejo de gestantes hipertensas na Unividade British Columbia, a incidência combinada de efeitos adversos materno-fetais teve uma redução de 3,1% para 1,9%. Nesse protocolo, também havia recomendação de reposição volêmica restritiva de 80 mL/hora em pacientes com PEG¹²⁸.

No presente estudo, houve aumento da creatinina e redução da TFG estimada pela equação MDRD no pós-operatório em ambos os grupos, sem retorno aos valores basais. A análise da função renal através de um marcador tradicional isolado, como a creatinina, indica que as pacientes ainda estão sob risco de disfunção renal, mesmo após a resolução da gravidez. Quando analisada a TFG estimada pela creatinina e a cistatina C, percebeu-se a recuperação da função renal em ambos os grupos no segundo dia pós-operatório. A análise quantitativa da cistatina C também evidenciou que a função renal de pacientes com PEG pareceu piorar no primeiro dia após a cesárea, seguida de melhora no segundo dia, retornando aos valores pré-operatórios em ambos os grupos. O mesmo aconteceu com variação da NGAL no Grupo Restritivo, havendo elevação no primeiro dia pós-operatório, seguida de redução aos níveis basais no segundo dia pós-operatório. Como a creatinina é um marcador tardio, esta não é capaz de detectar a melhora da função renal no pós-operatório imediato. A redução da proteinúria é também um indicativo de recuperação da função renal em ambos os grupos.

Os valores basais de cistatina C nas pacientes desse estudo foram próximos aos valores já publicados. Xiao *et al.*²¹ encontraram valor médio de 1,2 mg/L de cistatina C em pacientes com pré-eclâmpsia. Guo *et al.*⁶⁰ analisaram os valores de cistatina C no segundo e terceiro trimestre de pacientes com pré-eclâmpsia grave, encontrando, respectivamente, 0,76 mg/L e 1,17 mg/L.

A cistatina C tem sido proposta como um marcador alternativo para estimar a TFG em diversas situações clínicas^{105,129}. Equação composta por cistatina C sérica, creatinina sérica, idade e sexo demonstrou ser um modelo mais apropriado quando comparado com as equações isoladas de creatinina e cistatina C¹³⁰. Variações no peso corporal e vasodilatação renal durante a gestação, que levam ao aumento do fluxo plasmático e às alterações na TFG, limitam o uso de creatinina como marcador de TFG na gravidez⁶⁷. Portanto, uma equação baseada em cistatina C pode ser complementar à equação MDRD ou outras equações de creatinina sérica para a estimativa da TFG durante a gravidez. A cistatina C não deve substituir a creatinina na prática clínica geral, no entanto ela pode ser útil em combinação com creatinina para a avaliação de pacientes com alto risco de desenvolver doença renal¹⁰⁵, por exemplo, pacientes com PEG.

Os valores basais de NGAL encontrados neste estudo estão de acordo com o valor médio encontrado por Xiao *et al.*²¹ em pacientes com pré-eclâmpsia que foi de 0,166 mg/L. Já Kim *et al.*⁶⁵ encontraram valor médio de 0,237 mg/L em pacientes com PEG, valor este próximo ao valor máximo de NGAL no primeiro dia pós-operatório (0,21 mg/L) no Grupo Restritivo. As concentrações de NGAL encontrados neste estudo estão em níveis próximos ao valor de corte para diagnóstico precoce de IRA em pacientes críticos de terapia intensiva, que foi de 0,155 mg/L⁶⁶. Entretanto, os valores estudados para população geral devem ser analisados com parcimônia para pacientes com pré-eclâmpsia, pois nelas os valores de NGAL são consideravelmente mais elevados^{19,65,68}.

A ocorrência de IRA no presente estudo (43,5%) foi superior aos números encontrados em outras publicações, cuja incidência variou de 4,2 a 15% nas gestações¹³⁻¹⁵. Esse fato pode ser explicado por se tratar de um estudo com pacientes com pré-eclâmpsia grave, submetidas à intervenção cirúrgica. As demais publicações são estudos observacionais que levam em consideração a incidência de IRA sobre toda a população de gestantes atendidas em centros terciários. Essa ocorrência de IRA em pacientes com pré-eclâmpsia é um fato preocupante, uma vez que tem sido demonstrado que a simples ocorrência de pré-eclâmpsia aumenta em quatro a cinco vezes o risco de doença renal em estágio terminal a longo prazo, estando o número de gestações com pré-eclâmpsia diretamente relacionada ao aumento do risco⁵⁶.

Recentemente, a associação entre IRA e doença renal crônica tem sido muito discutida, uma vez que a ocorrência daquela está relacionada como causa e consequência da progressão desta¹³¹. Metanálise realizada por Coca *et al.*¹³², incluindo 13 estudos, concluiu que pacientes que apresentaram IRA tiveram risco ajustado nove vezes maior em relação à ocorrência de doença renal crônica e um risco ajustado de três vezes de progressão para doença renal em estágio terminal. Além disso, houve relação direta entre a severidade da IRA e a ocorrência de doença renal crônica e doença renal em estágio terminal.

A PEG aumenta a ocorrência de coagulopatia na gestação em 10 a 30%¹. Dentre os distúrbios hematológicos, a plaquetopenia é o mais comum, podendo ocorrer em mais de 50% das pacientes com a forma severa da

doença¹³³. A plaquetopenia pode ser apenas um achado laboratorial ou estar associada a um estado de coagulação intravascular disseminada (CIVD). Esta situação geralmente ocorre quando os níveis de plaquetas estão abaixo de $100.000/\text{mm}^3$, acompanhada por redução do fibrinogênio, aumento dos produtos de degradação da fibrina, prolongamento do tempo de atividade protrombínica e do tempo de tromboplastina parcial ativado¹³⁴. Trabalhos avaliando a coagulação em pré-eclâmpsia com tromboelastografia mostram a mudança de um estado protrombótico na gestante saudável ou com pré-eclâmpsia não-grave para um estado de hipocoagulação na PEG com plaquetas inferiores a $100.000/\text{mm}^3$ ^{94,135}. No presente estudo, houve aumento dos valores de tempo de atividade protrombínica e do tempo de tromboplastina parcial ativado no pós-operatório no Grupo Liberal quando comparado com o restritivo, apesar da recuperação da contagem de plaquetas no segundo dia pós-operatório em ambos os grupos. Ressalta-se que, apesar de estatisticamente significativa, a diferença nos parâmetros de coagulação entre os grupos parece não ser clinicamente relevante.

Diversos autores afirmam que a depleção plasmática na pré-eclâmpsia pode adicionar risco ao feto em virtude da maior viscosidade sanguínea e resistência na circulação uteroplacentária, sendo, portanto questionado, se a expansão plasmática com cristaloides ou coloides não poderia ser benéfica ao feto^{136,137}. Revisão sistemática realizada para avaliar o impacto da expansão volêmica no tratamento da pré-eclâmpsia foi inconclusiva quanto à ocorrência de parto prematuro, morte neonatal, baixo peso ao nascimento e Apgar aos 5 minutos⁷⁸. Os resultados do presente

estudo corroboram esses dados, uma vez que a restrição hídrica intraoperatória não afetou o desfecho neonatal avaliado pelo Apgar e pelos marcadores de acidose fetal.

Este estudo possui algumas limitações. O débito urinário não foi quantificado em todo o período do estudo, pois a sonda vesical é retirada no pós-operatório imediato. Portanto, a coleta de urina de 24 para cálculo da taxa de filtração glomerular também não pode ser realizada. Não foi realizado seguimento a longo prazo para análise do desfecho renal tardio. Por ser tratar de um estudo realizado em apenas uma instituição terciária, pode haver limitação da validade externa dos resultados, uma vez que o objetivo do estudo foi comparar a terapia restritiva com a terapia liberal (terapia padrão), e um estudo de não-inferioridade ou de equivalência seria aplicável neste contexto. Entretanto, o tamanho da amostra necessária para esse tipo de estudo é maior que os estudos de superioridade. Dessa forma, inviabilizaria a realização do mesmo por se tratar de um grupo de pacientes com doença grave de difícil recrutamento.

Apesar das limitações, trata-se de um estudo de relevância, visto que preenche uma lacuna científica existente sobre a reposição de fluidos em pacientes com PEG durante cesariana, especialmente, o impacto da hidratação sobre a função renal. As perspectivas futuras são a avaliação do desfecho renal tardio das pacientes, bem como aprofundar a investigação sobre o impacto da hidratação na coagulação das pacientes com PEG.

7 CONCLUSÕES

A conclusão principal do estudo foi que a incidência de IRA pós-operatória, avaliada pelo critério de AKIN, foi a mesma entre os pacientes com pré-eclâmpsia grave submetidas à terapia hídrica restritiva ou liberal durante a cesariana, apesar do maior débito urinário intraoperatório no Grupo Liberal.

Houve aumento no tempo de atividade protrombínica e no tempo de tromboplastina parcial ativado no pós-operatório no Grupo Liberal quando comparado ao Grupo Restritivo, apesar de pouca relevância clínica.

A dose de metaraminol utilizada para controle de hipotensão após raquianestesia foi maior no Grupo Restritivo.

Não houve diferença quanto aos demais marcadores renais, hematológicos, desfecho neonatal e eventos perioperatórios entre os grupos restritivo e liberal.

Anexo A - Aprovação Comitê de Ética 1

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP - HCFMUSP

PROJETO DE PESQUISA

Título: Avaliação da função renal em pacientes com pré-eclâmpsia grave submetidas à cesariana sob terapia hídrica intra-operatória restritiva

Área Temática:

Pesquisador: FERNANDO BLIACHERIENE

Versão: 2

Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina

CAAE: 01945012.6.0000.0068 da USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 58892

Data da Relatoria: 18/07/2012

Apresentação do Projeto:

Ensaio clínico aberto que avaliará a função renal de 20 gestantes com pré-eclâmpsia grave submetidas a cesariana sob restrição hídrica. A justificativa é a ausência de consenso sobre a intervenção e a possibilidade da restrição hídrica diminuir as complicações cardiovasculares, em particular, o edema de pulmão. Por outro lado, a restrição hídrica poderia piorar a função renal das pacientes, fato ainda não demonstrado na literatura médica.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a função renal de pacientes com pré-eclâmpsia grave, submetidas à operação cesariana sob terapia hídrica restritiva, verificar sua influência na intensidade da lesão renal, e validar o uso de cistatina C e NGAL nesta população.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A restrição hídrica pode ser benéfica para as pacientes por diminuir a possibilidade de edema de pulmão. O maior risco da intervenção é a insuficiência renal que habitualmente já ocorre em 1 a 5% das pacientes com pré-eclâmpsia. Os autores têm experiência com a técnica em pacientes cardiopatas graves e tomaram o cuidado de somente incluir no estudo as gestantes com reserva funcional renal adequada. Os exames laboratoriais monitorados diariamente também possibilitam um diagnóstico precoce da insuficiência renal, se esta ocorrer, o que resultará em intervenções terapêuticas também precoces. Deste modo, o risco do procedimento é baixo, nesta população com doença muito grave.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ensaio clínico aberto de grande interesse no manejo de pacientes com pré-eclâmpsia grave. Os métodos estão adequados, e as dúvidas metodológicas foram sanadas, bem como os pequenos ajustes no TCLE. Os autores alteraram o protocolo de pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os autores atenderam as solicitações do Comitê de Ética e Pesquisa e o seu projeto atende os princípios éticos para ser desenvolvido.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 20 de julho de 2012

Assinado por:
Luiz Eugênio Garcez Leme

Anexo B - Aprovação Comitê de Ética 2

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM PRÉ-ECLÂMPSIA GRAVE SUBMETIDAS À CESARIANA SOB TERAPIA HÍDRICA INTRA-OPERATÓRIA RESTRITIVA

Pesquisador Responsável: Fernando Bliacheriene

Versão: 3

Pesquisador Executante: Carlo Victor Varela e Wallace

CAAE: 01945012.6.0000.0068

Andrino da Silva

Co-autores: Profa. Dra. Rossana P. Francisco, Prof. Dr. Marcelo Zugaib, Profa. Dra. Maria José C. Carmona

Finalidade: Doutorado

Instituição: HCFMUSP

Departamento: CIRURGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 9159

Número do Parecer: 675.011

Data da Relatoria: 04/06/2014

Apresentação do Projeto: Os pesquisadores encaminharam à CAPPesq um relatório parcial da pesquisa com os dados de 20 participantes, sendo 10 no grupo de restrição hídrica e 10 no grupo com tratamento liberal. A análise nos dois primeiros dias pós-operatórios mostrou que o aumento da creatinina no 2º dia pós-operatório foi maior no grupo liberal quando comparado ao grupo controle (115 % vs 32%), apesar de não estatisticamente significante ($p=0,16$). A ocorrência de lesão renal graduada pelo modelo AKIN foi de 70 % no grupo liberal e 40% no grupo restritivo. A necessidade de internação em UTI, transfusão sanguínea pós-operatória, uso de vasodilatador e hemodiálise só ocorreu no grupo liberal. Apesar da redução de hemoglobina no 2º dia pós-operatório não ter sido diferente entre os grupos, ressalta-se que os valores pós-operatórios do grupo liberal estão aumentados à custa de transfusão de concentrado de hemácias em duas pacientes desse grupo devido à ocorrência de anemia aguda e instabilidade hemodinâmica no pós-operatório. Os resultados sugerem que a terapia hídrica restritiva não parece ser prejudicial às pacientes com PEG durante a cesariana sob raquianestesia. Entretanto, trata-se de resultados preliminares de um estudo piloto. Faz-se necessário alocar mais pacientes na pesquisa para que possamos concluir se há diferença quanto ao regime de hidratação nesse grupo específico de gestantes. Os pesquisadores solicitam que o tempo de alocação de participantes seja estendido por mais seis meses e que dois pesquisadores sejam incluídos na pesquisa. Também, que os dados da pesquisa seja utilizada para o doutorado de Wallace Andrino da Silva, sob a orientação da Profa. Maria José Carvalho Carmona.

Objetivo da Pesquisa: Não ocorreram alterações nos objetivos.

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5ª andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Não haverá riscos adicionais aos pacientes, uma vez que o protocolo de não foi alterado. Mais ainda, os resultados preliminares apontam para uma possível redução de riscos com a restrição hídrica durante a anestesia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Não haverá alterações no protocolo de pesquisa já aprovado pela CAPPesq em 20 de julho de 2012.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Não há necessidade de alteração do TCLE.

Recomendações: Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: O relatório preliminar da pesquisa sugere vantagens para o grupo com restrição hídrica durante a anestesia, entretanto devem ser acrescentados mais casos, como planejado inicialmente, para que haja poder estatístico para detectar as diferenças de modo significante. As solicitações do pesquisador responsável, ou seja, a alteração do cronograma, a inclusão de mais dois pesquisadores e a utilização do estudo para o doutorado de Wallace Andrino da Silva, sob a orientação da Profa. Maria José Carvalho Carmona, não alteram o risco dos participantes em relação ao protocolo já aprovado. Desse modo, não há impedimentos éticos para a aprovação.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 04 de Junho de 2014

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Anexo C - Registro ClinicalTrials

ClinicalTrials.gov
Protocol Registration System

Protocol Registration Receipt
08/07/2014

Restrictive Fluid Therapy in Severe Preeclampsia

This study is currently recruiting participants.

Verified by University of Sao Paulo General Hospital, July 2014

Sponsor:	University of Sao Paulo General Hospital
Collaborators:	
Information provided by (Responsible Party):	University of Sao Paulo General Hospital
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT02214186

► Contacts and Locations

Contacts

Wallace A Da Silva, MD +55(11)980778887 wallaceandrino@yahoo.com.br

Locations

Brazil

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP **Recruiting**
São Paulo, SP, Brazil, 01246903
Contact: Wallace A Da Silva, MD wallaceandrino@yahoo.com.br

Investigators

Principal Investigator:	Wallace A Da Silva, MD	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
Study Chair:	Fernando Bliacheriene, PHD	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
Study Director:	Maria José C Carmona, PHD	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
Study Chair:	Carlo Victor A Varela, MD	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
Study Chair:	Paula C Scherer, MD	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
Study Director:	Marcelo Luis A Torres, PHD	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Anexo D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:.....

BAIRRO: CIDADE:.....

CEP: TELEFONE: DDD

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** Avaliação na função renal em pacientes com pré-eclâmpsia grave submetidas à cesariana sob terapia hídrica intraoperatória restritiva.

2. **PESQUISADORES:** Dr. Fernando Bliacheriene

CARGO/FUNÇÃO: Médico Anestesiologista, Supervisor da Anestesia Obstétrica ICHC

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 94.373

UNIDADE DO HCFMUSP: Centro Obstétrico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Dr. Carlo Victor Azevedo Varela

CARGO/FUNÇÃO: Médico residente em Anestesiologia, membro aspirante da SBA

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 146.789

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Dr. Wallace Andrino da Silva

CARGO/FUNÇÃO: Médico residente em Anestesiologia, membro aspirante da SBA

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 153.183

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO X

RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 02 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

- 1 Estas informações servem para orientar sua decisão em participar ou não deste estudo. Ele envolve mulheres que tem pressão alta na gravidez, na sua forma grave (pré-eclâmpsia grave) e vai ver como o rim se comporta quando recebe menos soro pela veia durante a cesariana. Antes, se achava que dando bastante soro pela veia durante a cesariana ajudaria o rim a funcionar melhor. O problema é que isso às vezes podia causar inchaço no pulmão, prejudicando a respiração, além de não resolver a questão do rim. Hoje, se acredita que dando pouco soro pela veia durante a cesariana, não prejudica o rim e ainda evita o risco de inchar o pulmão. Para provar isso, este estudo vai ver por exames de sangue e urina como o rim se comporta quando recebe pouco soro pela veia. Também vamos medir no sangue duas proteínas que podem dizer aos médicos com antecedência se o rim vai apresentar problemas ou não.
- 2 - Se você participar do estudo vai ser colhido sangue e urina por sete dias antes do parto para exames, do mesmo jeito que outras pacientes com pressão alta grave na gravidez. A anestesia e a cesariana serão feitos da mesma maneira que se estivesse fora da pesquisa. Seu filho não sentirá nada e não receberá nada além do que já receberia em uma cesariana fora da pesquisa. Após a cesariana fica internada por no mínimo mais três dias, como qualquer paciente que faz cesariana, colhendo exames diários de urina e sangue, como acontece em pacientes que tem pressão alta grave.
- 3 - Para colher a urina antes da cesariana, basta urinar num tipo de “copinho” (recipiente de coleta). Durante a cesariana, você será sondada, como se faz em todas, e colheremos a urina do “saquinho” da sonda (coletor). A sonda vai ficar por três dias, o que pode ser um tempo maior do que normalmente ficaria em pacientes com pressão alta grave. O sangue será colhido de uma veia do “braço” (membros superiores).

- 4 - Os desconfortos que você pode sentir seriam uma internação por tempo maior, os exames que precisam ser colhidos e a permanência da sonda para drenar urina por três dias. Mas, na maioria dos casos, não é diferente do que aconteceria se você não participasse do estudo, porque o problema da pressão alta muitas vezes exige estes cuidados.
- 5 - O benefício que se pode esperar é o menor risco de ter inchaço nos pulmões.
- 6 - O risco do estudo é eventualmente piorar a função do rim. Para que isso não aconteça, só pacientes que tenham uma boa reserva serão selecionadas. Esta reserva é avaliada pelo primeiro exame de sangue, uma semana antes da cesariana. E se mesmo assim houver piora, com os exames diários, vai se detectar rapidamente e se iniciar o tratamento.
- 7 - Caso não participe do estudo, terá seu atendimento normal conforme as condutas dos serviços de obstetrícia e anestesia do hospital.
- 8 - Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Fernando Bliacheriene que pode ser encontrado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - Cerqueira César - 05403-000 / São Paulo - Brasil telefone: 2661-6787 Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br.
- 9 – Em qualquer momento do estudo você terá a liberdade de retirada do consentimento e poderá deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.
- 9 - As informações obtidas serão analisadas em conjunto com dados de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente e serão posteriormente arquivadas em um banco de dados seguro.
- 10 – As pacientes participantes do estudo não terão nenhuma despesa em nenhuma fase do estudo, incluindo internação hospitalar, exames, cobertura a cesariana e consultas. Também não terão compensação financeira relacionada à sua participação.
- 11 - Os pesquisadores do estudo comprometem-se a utilizar os dados e o material coletado somente para a referida pesquisa, sendo todos os dados arquivados após o término e análise dos resultados.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo sobre avaliação da função renal nas gestantes submetidas à restrição hídrica durante a cesariana eletiva.

Eu discuti com o Dr. Fernando Bliacheriene sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Anexo E - Informativo do projeto de pesquisa **Pesquisa: Avaliação da função renal em pacientes com pré-eclâmpsia grave submetidas à cesariana sob terapia hídrica intraoperatória restritiva**

Este paciente foi randomizado para fazer parte do GRUPO RESTRITIVO, cuja hidratação intraoperatória será realizada com 250 ml de ringer lactato.

Padronização anestésica:

1. Admissão em SO com rotina padrão do serviço de anestesiologia (monitorização com PANI, oximetria de pulso e cardioscopia);
2. Venóclise com jelco 18G, preferencialmente no membro superior não dominante, com coleta de 3 tubos de sangue (4 ml cada), sendo um deles para dosagem bioquímica específica do projeto (NGAL e Cistatina C). Encaminhar amostra de sangue para o laboratório juntamente com requisição que se encontra junto deste papel dentro do envelope.
3. Hidratação do grupo restritivo: 250 ml de ringer lactato;
4. Iniciava-se a infusão da solução cristaloide conforme protocolo através de equipo microgotas com bureta, em alíquotas de 50 ml até o término do volume total, a fim de facilitar o controle do volume infundido
5. Raqui-anestesia seguindo protocolo do serviço: bupivacaína hiperbárica 15mg, fentanil 20 mcg e morfina 80mcg com agulha Whitacre 27G, preferencialmente, entre a terceira e quarta vértebras lombares (L3-L4).
6. Sondagem vesical de demora pela equipe de enfermagem conforme protocolo do serviço;
7. Vasopressor: metaraminol 200 mcg, IV, seguido de bolus de 3 ml de água destilada, se redução da pressão arterial maior que 20% do valor inicial, com doses subsequentes se persistência da hipotensão;
8. Vasodilatador: hidralazina 5 mg, IV, seguido de bolus de 3 ml de água destilada, se pressão arterial maior que 180 x 110 mmHg, com doses subsequentes se persistência da hipertensão;
9. Cefazolina: 2g diluídos em 20 ml de água destilada antes da incisão cirúrgica;
10. Ocitocina: 5 unidades diluídas em 50 ml de ringer lactato da solução pré-determinada para cada grupo, na bureta, sendo repetido conforme necessidade, após a extração placentária;
11. Dipirona: 2 g diluídos em 16 ml de água destilada;
12. Dexametasona: 4 mg diluídos em 8 ml de água destilada;
13. Ondansetrona: 8 mg diluídos em 18 ml de água destilada.
14. Não utilizar omeprazol e AINE;
15. Ao terminar a cesárea, deixar a manutenção da ocitocina pós-operatória conforme prescrição da obstetria (10 U ocitocina em 500 ml SG 5% para infusão em 6 horas).

Por favor, anotar a dose (mg) de vasopressor utilizado e diurese no intraoperatório.

Pesquisa: Avaliação da função renal em pacientes com pré-eclâmpsia grave submetidas à cesariana sob terapia hídrica intraoperatória restritiva

Este paciente foi randomizado para fazer parte do **GRUPO LIBERAL**, cuja hidratação intraoperatória será realizada com **1500 ml de ringer lactato**.

Padronização anestésica:

1. Admissão em SO com rotina padrão do serviço de anestesiologia (monitorização com PANI, oximetria de pulso e cardioscopia);
2. Venóclise com jelco 18G, preferencialmente no membro superior não dominante, com coleta de 3 tubos de sangue (4 ml cada), sendo um deles para dosagem bioquímica específica do projeto (NGAL e Cistatina C). Encaminhar amostra de sangue para o laboratório juntamente com requisição que se encontra junto deste papel dentro do envelope.
3. **Hidratação do grupo liberal: 1500 ml de ringer lactato;**
4. Iniciava-se a infusão da solução cristaloide conforme protocolo através de equipo microgotas com bureta, em alíquotas de 50 ml até o término do volume total, a fim de facilitar o controle do volume infundido
5. Raquianestesia seguindo protocolo do serviço: bupivacaina hiperbárica 15mg, fentanil 20 mcg e morfina 80mcg com agulha Whitacre 27G, preferencialmente, entre a terceira e quarta vértebras lombares (L3-L4).
6. Sondagem vesical de demora pela equipe de enfermagem conforme protocolo do serviço;
7. Vasopressor: metaraminol 200 mcg, IV, seguido de bolus de 3 ml de água destilada, se redução da pressão arterial maior que 20% do valor inicial, com doses subsequentes se persistência da hipotensão;
8. Vasodilatador: hidralazina 5 mg, IV, seguido de bolus de 3 ml de água destilada, se pressão arterial maior que 180 x 110 mmHg, com doses subsequentes se persistência da hipertensão;
9. Cefazolina: 2g diluídos em 20 ml de água destilada antes da incisão cirúrgica;
10. Ocitocina: 5 unidades diluídas em 50 ml de ringer lactato da solução pré-determinada para cada grupo, na bureta, sendo repetido conforme necessidade, após a extração placentária;
11. Dipirona: 2 g diluídos em 16 ml de água destilada;
12. Dexametasona: 4 mg diluídos em 8 ml de água destilada;
13. Ondansetrona: 8 mg diluídos em 18 ml de água destilada.
14. **Não utilizar omeprazol e AINE;**
15. Ao terminar a cesárea, deixar a manutenção da ocitocina pós-operatória conforme prescrição da obstetria (10 U ocitocina em 500 ml SG 5% para infusão em 6 horas).

Por favor, anotar a dose (mg) de vasopressor utilizado e diurese no intraoperatório.

Anexo F - Protocolo de pesquisa

Pesquisa: "Avaliação da função renal em pacientes com pré-eclâmpsia grave submetidas à cesariana sob terapia hídrica intraoperatória restritiva"
IDENTIFICAÇÃO	
Etiqueta do paciente	Idade: ____ anos Peso: ____ Kg Altura: ____ cm Diagnóstico: _____ _____
G__ P__ A__ IG: ____ sem ____ dias	
Comorbidades: _____ _____	
Critérios de inclusão: () PAS > 160 mmHg e/ou PAD > 110 mmHg; () sintomas neurológicos (cefaléia, amaurose, escotomas cintilantes); () <100.000 plaquetas por mm ³ ; () elevação de transaminases > 2x o normal; () sintomas de distensão da cápsula hepática (dor epigástrica, náuseas e vômitos); () edema agudo de pulmão ou cianose;	
Data da internação: __/__/__ TCLE assinado: () Sim	
INTRAOPERATÓRIO Data da cesárea: __/__/__	
Antes da raquianaestesia: PA: _____ mmHg FC: ____ bpm SatO ₂ : ____ %	
Necessidade de O ₂ suplementar: () Sim (Catéter O ₂ ou máscara facial) () Não	
Tempo anestésico-cirúrgico: ____ min Apagar RN 1° min ____ 5° min ____	
Grupo: () Restritivo - volume de cristalóide utilizado ____ ml	
() Liberal - volume de cristalóide utilizado ____ ml	
Diurese no intraoperatório: ____ ml	
Intercorrências: () hipertensão com necessidade de vasodilatador (tipo e dose _____); () congestão pulmonar; () hipotensão com necessidade de vasopressor em bolus (metaraminol ____ mg); () hipotensão com necessidade de vasopressor contínuo (tipo e dose _____);	
() outras: _____

Pesquisa: "Avaliação da função renal em pacientes com pré-eclâmpsia grave submetidas à cesariana sob terapia hídrica intraoperatória restritiva"

Final da anestesia: PA: _____ mmHg FC: _____ bpm SatO2: _____ %

PÓS-OPERATÓRIO

() Internação em UTI: _____ dias

() Transfusão sanguínea: _____ () Hemodiálise: _____

() Uso de vasodilatador (tipo, dose e duração): _____

Outros: _____

Data da alta hospitalar: ____/____/____ Dias de internação após a cesárea: _____

EXAMES

	ADMISSÃO/SO	1ºPO	2ºPO	
Uréia				
Creatinina				
Ácido úrico				
TGO				
TGP				
LDH				
Prot. 24h				
Prot. isolada				
Hb / Htc				
plaquetas				
INR / TTPA (R)				

Anexo G - Registo da pesquisa no Laboratório Central do HC-FMUSP

HC FMUSP		DIVISÃO DE LABORATÓRIO CENTRAL - DLC		Instituto Central HCFMUSP	
PEDIDO ESPECIAL PARA OBTENÇÃO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS					
REGISTRO:		<div style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 100px; height: 15px;"></div>			
NOME:		Nº. DE PROTOCOLO: PR 978			
<div style="border: 1px dashed black; padding: 2px;">ESPAÇO RESERVADO PARA ETIQUETA</div>		CLÍNICA:			
IDADE:		SEXO:		LEITO:	
OBS.: QUANTIDADE PREENCHER COM Nº. DE TUBOS EM CADA CAMPO ABAIXO:					
ANTI-COAGULANTE/TUBO	TAMPA (COR)	COLETA CS	CENTRIFUGAÇÃO CS	CENTRIFUGAÇÃO E FRACIONAMENTO CSF	CENTRIFUGAÇÃO, FRACIONAMENTO E ESTOCAGEM CSF
1- EDTA / TUBO DE PLÁSTICO EM GELO	ROXA				
2- EDTA TUBO EM GELO	ROXA				
3- EDTA	ROXA				01
4- FLUORETO DE SÓDIO + EDTA	CINZA				
5- CITRATO DE SÓDIO (1:10)	AZUL CLARO				
6- CITRATO DE SÓDIO (1:4)	PRETA				
7- CÉLULAS LE SEM ANTI COAGULANTE	VERMELHA				
8- CONTEÚDO GEL COM ATIVADOR DE COAGULO	AMARELA				
9- CONTEÚDO GEL COM ATIVADOR DE COAGULO TUBO COM GELO	AMARELA EM GELO				
10- CONTEÚDO GEL COM ATIVADOR DE COAGULO TUBO AQUECIDO	AMARELA				
11- TOXICOLOGIA SEM ANTICOAGULANTE	AZUL ESCURO				
12- TOXICOLOGIA HEPARINA SÓDICA	AZUL ESCURO				1
13- HEPARINA SÓDICA	VERDE				
14- EDTA K2 + GEL SEPARADOR	* BRANCA				
15- HEPARINA DE LÍTIUO / GEL SEPARADOR	VERDE CLARO				
OBS.: * TUBOS NÃO PADRÃO DA DLC OUTROS TUBOS: Centrifugação dos tubos a 4°C por 15 minutos a 4.000 rpm e aliquotar em 03 apendentes ^{apendentes} . Armazenar no -20° e Informar a Lia para retirada - 3061-8323/98299-0823					
U846 / / ASSINATURA / CURSO					

Anexo H - Dados individuais de cada paciente

Idade (anos), peso (kg), altura (m) e índice de massa corporal (kg/m²)

Paciente	Grupo	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (m)	IMC (kg/m ²)
1	Liberal	39	89,00	1,57	36,11
4	Liberal	27	115,00	1,64	42,76
5	Liberal	45	78,00	1,68	27,64
6	Liberal	37	108,00	1,69	37,81
8	Liberal	31	80,00	1,65	29,38
9	Liberal	18	68,00	1,55	28,30
11	Liberal	34	65,00	1,63	24,46
14	Liberal	33	107,00	1,61	41,28
17	Liberal	42	98,00	1,74	32,37
19	Liberal	31	96,90	1,54	40,86
20	Liberal	16	102,00	1,65	37,47
23	Liberal	28	93,90	1,46	44,05
25	Liberal	41	98,50	1,63	37,07
27	Liberal	18	50,80	1,60	19,84
28	Liberal	39	72,00	1,58	28,84
29	Liberal	33	70,00	1,69	24,51
32	Liberal	38	81,00	1,60	31,64
34	Liberal	36	107,00	1,68	37,91
36	Liberal	19	103,00	1,64	38,30
39	Liberal	24	49,00	1,47	22,68
42	Liberal	35	106,00	1,57	43,00
44	Liberal	33	98,10	1,75	32,03
46	Liberal	26	93,00	1,61	35,88
2	Restritivo	36	79,00	1,72	26,70
3	Restritivo	26	85,00	1,68	30,12
7	Restritivo	31	140,00	1,69	49,02
10	Restritivo	27	94,00	1,57	38,14
12	Restritivo	39	88,00	1,65	32,32
13	Restritivo	40	74,00	1,60	28,91
15	Restritivo	36	78,00	1,55	32,47
16	Restritivo	33	66,00	1,50	29,33
18	Restritivo	38	64,00	1,55	26,64
21	Restritivo	29	85,00	1,68	30,14
22	Restritivo	36	54,00	1,55	22,48
24	Restritivo	33	85,40	1,65	31,37
26	Restritivo	29	73,10	1,60	28,55
30	Restritivo	37	78,00	1,58	31,24
31	Restritivo	35	91,00	1,58	36,45
33	Restritivo	34	77,10	1,60	30,12
35	Restritivo	38	80,00	1,65	29,38
37	Restritivo	34	64,20	1,52	27,79
38	Restritivo	30	100,00	1,60	39,06
40	Restritivo	26	86,00	1,57	34,89
41	Restritivo	33	65,00	1,52	28,13
43	Restritivo	28	80,00	1,60	31,25
45	Restritivo	22	87,50	1,80	27,01

Idade gestacional em semanas

Paciente	Grupo	Idade gestacional (semanas)
1	Liberal	35,3
4	Liberal	37
5	Liberal	33,9
6	Liberal	36
8	Liberal	37,3
9	Liberal	34,9
11	Liberal	37
14	Liberal	37
17	Liberal	39
19	Liberal	34
20	Liberal	40
23	Liberal	36,9
25	Liberal	36,3
27	Liberal	35,3
28	Liberal	37,9
29	Liberal	37,8
32	Liberal	37
34	Liberal	37
36	Liberal	35,7
39	Liberal	32,3
42	Liberal	35,5
44	Liberal	27,1
46	Liberal	37
2	Restritivo	37,1
3	Restritivo	39
7	Restritivo	39
10	Restritivo	37
12	Restritivo	35
13	Restritivo	37,6
15	Restritivo	35,7
16	Restritivo	37,4
18	Restritivo	37,4
21	Restritivo	31,8
22	Restritivo	26,5
24	Restritivo	36,7
26	Restritivo	36,4
30	Restritivo	36
31	Restritivo	29,1
33	Restritivo	34
35	Restritivo	30,1
37	Restritivo	36,7
38	Restritivo	28,4
40	Restritivo	37
41	Restritivo	29,1
43	Restritivo	37
45	Restritivo	39

Pressão arterial sistólica e diastólica em mmHg

Paciente	Grupo	Pressão arterial Sistólica (mmhg)	Pressão arterial Diastólica (mmhg)
1	Liberal	164	120
4	Liberal	150	90
5	Liberal	130	100
6	Liberal	155	95
8	Liberal	150	90
9	Liberal	165	100
11	Liberal	179	115
14	Liberal	170	110
17	Liberal	170	110
19	Liberal	170	100
20	Liberal	164	92
23	Liberal	160	100
25	Liberal	150	110
27	Liberal	150	110
28	Liberal	194	114
29	Liberal	170	100
32	Liberal	156	90
34	Liberal	190	100
36	Liberal	150	90
39	Liberal	130	80
42	Liberal	180	100
44	Liberal	150	90
46	Liberal	160	80
2	Restritivo	170	100
3	Restritivo	175	110
7	Restritivo	140	80
10	Restritivo	140	90
12	Restritivo	160	90
13	Restritivo	170	110
15	Restritivo	180	110
16	Restritivo	180	120
18	Restritivo	180	100
21	Restritivo	140	100
22	Restritivo	170	95
24	Restritivo	177	126
26	Restritivo	190	110
30	Restritivo	180	110
31	Restritivo	170	100
33	Restritivo	200	140
35	Restritivo	170	110
37	Restritivo	170	110
38	Restritivo	220	120
40	Restritivo	160	80
41	Restritivo	150	100
43	Restritivo	170	110
45	Restritivo	140	80

Creatinina em mg/dL

Paciente	Grupo	Creatinina Basal (mg/dL)	Creatinina 1º PO (mg/dL)	Creatinina 2º PO (mg/dLL)
1	Liberal	0,66	1,68	4,67
4	Liberal	0,49	1,2	1,09
5	Liberal	0,71	0,85	1,16
6	Liberal	0,91	1,1	1,28
8	Liberal	0,77	0,9	--
9	Liberal	0,67	0,73	0,82
11	Liberal	0,83	0,99	0,99
14	Liberal	0,8	1,39	1,1
17	Liberal	0,79	1,02	1,19
19	Liberal	0,44	1,15	1,02
20	Liberal	0,59	0,98	0,95
23	Liberal	0,77	1,01	0,93
25	Liberal	0,89	1,24	1,33
27	Liberal	0,85	0,88	0,95
28	Liberal	0,6	0,89	0,67
29	Liberal	0,54	0,64	0,54
32	Liberal	0,69	1,22	0,97
34	Liberal	0,66	0,79	0,63
36	Liberal	0,9	1,37	0,68
39	Liberal	0,7	0,83	0,96
42	Liberal	0,86	0,91	1
44	Liberal	0,55	0,58	0,8
46	Liberal	0,51	0,8	0,84
2	Restritivo	0,64	1,3	--
3	Restritivo	0,55	0,81	0,80
7	Restritivo	0,63	0,6	0,65
10	Restritivo	0,79	1,21	0,84
12	Restritivo	0,74	0,92	1,06
13	Restritivo	0,41	0,74	0,6
15	Restritivo	1	1,38	1,16
16	Restritivo	0,75	1,08	0,77
18	Restritivo	0,53	0,94	0,86
21	Restritivo	0,57	0,95	0,58
22	Restritivo	1	2,75	2,19
24	Restritivo	1	--	1,16
26	Restritivo	0,8	1	0,83
30	Restritivo	0,27	0,79	0,61
31	Restritivo	0,93	0,87	0,84
33	Restritivo	0,71	1,52	1,55
35	Restritivo	0,55	0,64	0,9
37	Restritivo	0,95	1,67	1,12
38	Restritivo	0,6	0,76	0,65
40	Restritivo	0,79	0,7	0,81
41	Restritivo	0,62	0,79	0,7
43	Restritivo	0,54	0,97	0,77
45	Restritivo	0,53	0,66	0,7

Os pacientes 2 e 8 não tiveram as dosagens do 2º PO, pois tiveram alta antes de completar 48 horas da primeira coleta sanguínea. O paciente 24 não apresentou os dados do 1º PO, pois ultrapassou 24 horas da primeira coleta, sendo realizada apenas a segunda coleta.

Ureia em mg/dL

Paciente	Grupo	Ureia basal (mg/dL)	Ureia 1º PO (mg/dL)	Ureia 2º PO (mg/dL)
1	Liberal	20	52	107
4	Liberal	32	52	60
5	Liberal	31	45	38
6	Liberal	19	43	55
8	Liberal	23	38	--
9	Liberal	14	20	22
11	Liberal	27	40	37
14	Liberal	33	52	47
17	Liberal	16	34	36
19	Liberal	21	59	50
20	Liberal	11	25	33
23	Liberal	26	33	36
25	Liberal	36	36	45
27	Liberal	21	17	33
28	Liberal	16	19	18
29	Liberal	11	19	19
32	Liberal	20	46	35
34	Liberal	20	25	19
36	Liberal	22	36	25
39	Liberal	26	50	47
42	Liberal	45	48	35
44	Liberal	27	31	44
46	Liberal	19	23	18
2	Restritivo	43	51	--
3	Restritivo	15	24	30
7	Restritivo	18	16	20
10	Restritivo	40	46	29
12	Restritivo	11	21	26
13	Restritivo	18	35	28
15	Restritivo	26	36	34
16	Restritivo	44	36	30
18	Restritivo	24	37	36
21	Restritivo	36	45	25
22	Restritivo	52	84	70
24	Restritivo	33	--	31
26	Restritivo	32	43	29
30	Restritivo	16	34	37
31	Restritivo	64	71	36
33	Restritivo	31	53	53
35	Restritivo	32	24	29
37	Restritivo	67	88	98
38	Restritivo	25	28	17
40	Restritivo	21	36	29
41	Restritivo	39	38	26
43	Restritivo	24	48	41
45	Restritivo	21	25	23

Os pacientes 2 e 8 não tiveram as dosagens do 2º PO, pois tiveram alta antes de completar 48 horas da primeira coleta sanguínea. O paciente 24 não apresentou os dados do 1º PO, pois ultrapassou 24 horas da primeira coleta, sendo realizada apenas a segunda coleta.

Cistatina C em mg/dL

Paciente	Grupo	Cistatina C Basal (mg/dl)	Cistatina C 1º PO (mg/dL)	Cistatina C 2º PO (mg/dL)
1	Liberal	1,83	2,21	2,00
4	Liberal	1,70	1,76	1,38
5	Liberal	2,25	2,21	2,76
6	Liberal	2,28	--	1,95
8	Liberal	1,41	1,58	--
9	Liberal	2,29	1,48	1,52
11	Liberal	0,48	1,68	1,97
14	Liberal	1,72	2,18	1,84
17	Liberal	2,71	2,59	2,24
19	Liberal	1,78	1,50	0,86
20	Liberal	1,34	1,42	1,14
23	Liberal	2,13	1,85	1,69
25	Liberal	2,29	1,97	1,89
27	Liberal	2,13	1,83	1,79
28	Liberal	0,97	1,07	0,97
29	Liberal	1,26	1,31	1,01
32	Liberal	1,66	1,79	1,52
34	Liberal	1,88	2,00	1,70
36	Liberal	1,95	1,84	1,33
39	Liberal	2,12	1,73	1,67
42	Liberal	1,88	1,88	2,07
44	Liberal	1,12	1,23	1,56
46	Liberal	1,30	1,32	1,42
2	Restritivo	2,23	2,22	--
3	Restritivo	1,07	0,85	1,09
7	Restritivo	1,07	1,75	1,14
10	Restritivo	2,37	2,75	1,81
12	Restritivo	2,40	2,57	2,10
13	Restritivo	1,30	1,24	1,14
15	Restritivo	3,02	2,84	2,04
16	Restritivo	2,90	3,31	2,06
18	Restritivo	1,38	4,09	1,57
21	Restritivo	1,44	1,59	1,61
22	Restritivo	2,29	2,93	2,43
24	Restritivo	2,26	--	1,58
26	Restritivo	1,63	1,39	1,27
30	Restritivo	1,95	1,93	1,37
31	Restritivo	2,04	1,79	1,36
33	Restritivo	1,87	2,24	2,33
35	Restritivo	1,42	0,98	1,47
37	Restritivo	3,06	3,09	1,96
38	Restritivo	1,16	1,38	1,15
40	Restritivo	2,25	2,04	1,77
41	Restritivo	2,24	1,29	1,04
43	Restritivo	2,20	2,35	2,07
45	Restritivo	1,42	1,26	1,54

Os pacientes 2 e 8 não tiveram as dosagens do 2º PO, pois tiveram alta antes de completar 48 horas da primeira coleta sanguínea. O paciente 24 não apresentou os dados do 1ºPO, pois ultrapassou 24 horas da primeira coleta, sendo realizada apenas a segunda coleta. A dosagem de cistatina C e NGAL do 1ºPO do paciente 6 não foi realizada, pois o processamento da amostra passou do tempo permitido.

NGAL em mg/dL

Paciente	Grupo	NGAL Basal (mg/dL)	NGAL 1º PO (mg/dL)	NGAL 2º PO (mg/dL)
1	Liberal	0,57	0,29	0,31
4	Liberal	0,18	0,29	0,25
5	Liberal	0,16	0,25	0,24
6	Liberal	0,15	--	0,12
8	Liberal	0,13	0,15	--
9	Liberal	0,21	0,18	0,16
11	Liberal	0,05	0,17	0,17
14	Liberal	0,15	0,14	0,14
17	Liberal	0,21	0,23	0,20
19	Liberal	0,21	0,38	0,10
20	Liberal	0,09	0,27	0,09
23	Liberal	0,16	0,18	0,17
25	Liberal	0,17	0,38	0,22
27	Liberal	0,13	0,18	0,21
28	Liberal	0,11	0,12	0,11
29	Liberal	0,08	0,10	0,09
32	Liberal	0,15	0,18	0,12
34	Liberal	0,13	0,17	0,14
36	Liberal	0,29	0,20	0,14
39	Liberal	0,18	0,26	0,18
42	Liberal	0,21	0,29	0,19
44	Liberal	0,16	0,19	0,32
46	Liberal	0,10	0,08	0,08
2	Restritivo	0,08	0,10	--
3	Restritivo	0,09	0,08	0,10
7	Restritivo	0,10	0,20	0,22
10	Restritivo	0,23	0,16	0,12
12	Restritivo	0,12	0,12	0,10
13	Restritivo	0,13	0,21	0,16
15	Restritivo	0,32	0,35	0,23
16	Restritivo	0,15	0,27	0,14
18	Restritivo	0,10	0,12	0,11
21	Restritivo	0,14	0,21	0,13
22	Restritivo	0,26	0,29	0,36
24	Restritivo	0,15	--	0,16
26	Restritivo	0,25	0,17	0,18
30	Restritivo	0,10	0,10	0,09
31	Restritivo	0,14	0,12	0,11
33	Restritivo	0,18	0,29	0,34
35	Restritivo	0,17	0,32	0,35
37	Restritivo	0,31	0,38	0,21
38	Restritivo	0,18	0,15	0,24
40	Restritivo	0,18	0,18	0,10
41	Restritivo	0,05	0,20	0,13
43	Restritivo	0,14	0,18	0,21
45	Restritivo	0,15	0,13	0,15

Os pacientes 2 e 8 não tiveram as dosagens do 2º PO, pois tiveram alta antes de completar 48 horas da primeira coleta sanguínea. O paciente 24 não apresentou os dados do 1ºPO, pois ultrapassou 24 horas da primeira coleta, sendo realizada apenas a segunda coleta. A dosagem de cistatina C e NGAL do 1ºPO do paciente 6 não foi realizada, pois o processamento da amostra passou do tempo permitido.

Proteinúria em g/dL

Paciente	Grupo	Proteinúria Basal (g/L)	Proteinúria 1º PO (g/L)	Proteinúria 2º PO (g/L)
1	Liberal	19,6	--	0,5
4	Liberal	0,09	--	0,1
5	Liberal	0,1	--	0,1
6	Liberal	0,78	--	0,31
8	Liberal	0,43	--	--
9	Liberal	1	--	0,62
11	Liberal	0,25	--	0,2
14	Liberal	0,19	--	0,15
17	Liberal	0,25	--	0,1
19	Liberal	1,88	1	0,4
20	Liberal	0,4	0,5	0,5
23	Liberal	0,12	--	0,2
25	Liberal	0,22	0,2	0,2
27	Liberal	1,17	0,1	0,1
28	Liberal	0,3	0,1	0,1
29	Liberal	0,85	--	0,35
32	Liberal	0,22	--	0,4
34	Liberal	0,52	0,1	0,2
36	Liberal	1,4	3,9	1,1
39	Liberal	3,88	2,4	1,4
42	Liberal	2,63	0,9	0,25
44	Liberal	1,2	0,1	0,1
46	Liberal	0,36	0,1	0,1
2	Restritivo	0,07	0,1	--
3	Restritivo	0,19	0,1	0,15
7	Restritivo	0,25	--	0,1
10	Restritivo	0,73	--	0,2
12	Restritivo	1,14	0,4	0,7
13	Restritivo	1	--	0,55
15	Restritivo	4,03	--	1,5
16	Restritivo	3,92	--	1,9
18	Restritivo	0,63	0,2	0,1
21	Restritivo	6,97	5,8	3,6
22	Restritivo	2,50	--	0,5
24	Restritivo	0,21	--	0,3
26	Restritivo	2,35	0,2	0,3
30	Restritivo	1,95	0,3	0,3
31	Restritivo	12,1	3	3,2
33	Restritivo	8,77	0,4	0,1
35	Restritivo	0,85	0,4	1,9
37	Restritivo	2,9	0,3	0,4
38	Restritivo	0,92	0,5	0,4
40	Restritivo	0,23	0,3	0,1
41	Restritivo	3,15	0,4	0,5
43	Restritivo	1	--	1,5
45	Restritivo	13,4	1,1	3,3

Os pacientes 2 e 8 não tiveram as dosagens do 2º PO, pois tiveram alta antes de completar 48 horas da primeira coleta urinária. O paciente 24 não apresentou os dados do 1º PO, pois ultrapassou 24 horas da primeira coleta, sendo realizada apenas a segunda coleta. Os demais dados faltantes do 1º PO ocorreram pela dificuldade em coletar amostra urinária sem contaminação com a loquiação, pois a sonda vesical já havia sido retirada. A amostra basal da paciente 1 apresentou contaminação com sangue, sendo a provável causa do valor discrepante da amostra. As demais amostras com hematúria macroscópica foram desconsideradas.

Ácido úrico em mg/dL

Paciente	Grupo	Ácido úrico Basal (mg/dL)	Ácido úrico 1º PO (mg/dL)	Ácido úrico 2º PO (mg/dL)
1	Liberal	5,8	8,5	9,9
4	Liberal	7,2	8,8	9,3
5	Liberal	7	7,8	7
6	Liberal	7,4	8	8,1
8	Liberal	5,3	6,2	--
9	Liberal	10,1	10,6	11
11	Liberal	5,2	5,6	4,9
14	Liberal	5,7	6,3	6,4
17	Liberal	6,5	6,3	6,3
19	Liberal	6,3	8	6,9
20	Liberal	4	4,2	3,8
23	Liberal	5,8	5,9	7,6
25	Liberal	6,4	6,3	7,9
27	Liberal	5,4	0,88	0,95
28	Liberal	3,7	4,2	4,3
29	Liberal	4,8	5	5,2
32	Liberal	7,1	8,9	8,5
34	Liberal	3,9	4,5	4
36	Liberal	5	6,6	6,8
39	Liberal	7,2	6	5,7
42	Liberal	8	7,1	6,8
44	Liberal	0,1	5,7	5,9
46	Liberal	4	4,6	4,6
2	Restritivo	6,4	5,8	--
3	Restritivo	3,8	5,5	4,9
7	Restritivo	3	3,4	3,9
10	Restritivo	9,8	10,4	10,3
12	Restritivo	5,5	5,6	6,4
13	Restritivo	5,1	6,4	6
15	Restritivo	7,1	6,9	6,6
16	Restritivo	6,8	6,5	6,4
18	Restritivo	5,4	5,2	5,8
21	Restritivo	6,5	6,8	6,3
22	Restritivo	7	7,5	8
24	Restritivo	7,7	--	7,4
26	Restritivo	6,1	6,7	6
30	Restritivo	5,8	6,6	7
31	Restritivo	6,6	5,8	4,5
33	Restritivo	9,4	9,5	8,8
35	Restritivo	9,2	0,64	0,9
37	Restritivo	8,9	10,3	10,2
38	Restritivo	7	9,3	8,7
40	Restritivo	4,5	0,79	0,7
41	Restritivo	5,5	5,3	5,2
43	Restritivo	5,7	8	8,1
45	Restritivo	5	5,4	5,2

Os pacientes 2 e 8 não tiveram as dosagens do 2º PO, pois tiveram alta antes de completar 48 horas da primeira coleta sanguínea. O paciente 24 não apresentou os dados do 1º PO, pois ultrapassou 24 horas da primeira coleta, sendo realizada apenas a segunda coleta.

Taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula MDRD, expressa em mL/min/1,73m²

Paciente	Grupo	TFG-MDRD basal (mL/min/1,73m ²)	TFG-MDRD 1ºPO (mL/min/1,73m ²)	TFG-MDRD 2ºPO (mL/min/1,73m ²)
1	Liberal	100,00	34,00	10,00
4	Liberal	151,00	54,00	60,00
5	Liberal	89,00	54,00	51,00
6	Liberal	70,00	54,00	47,00
8	Liberal	87,00	73,00	--
9	Liberal	115,00	104,00	91,00
11	Liberal	79,00	64,00	64,00
14	Liberal	83,00	44,00	57,00
17	Liberal	80,00	59,00	50,00
19	Liberal	167,00	55,00	63,00
20	Liberal	136,00	76,00	78,00
23	Liberal	89,00	65,00	72,00
25	Liberal	70,00	48,00	44,00
27	Liberal	89,00	86,00	78,00
28	Liberal	111,00	71,00	98,00
29	Liberal	130,00	107,00	130,00
32	Liberal	95,00	49,00	64,00
34	Liberal	101,00	82,00	107,00
36	Liberal	81,00	50,00	111,00
39	Liberal	103,00	84,00	71,00
42	Liberal	75,00	70,00	63,00
44	Liberal	127,00	120,00	83,00
46	Liberal	146,00	87,00	82,00
2	Restritivo	105,00	46,00	--
3	Restritivo	134,00	85,00	87,00
7	Restritivo	110,00	117,00	106,00
10	Restritivo	87,00	53,00	81,00
12	Restritivo	87,00	68,00	58,00
13	Restritivo	172,00	87,00	111,00
15	Restritivo	63,00	43,00	53,00
16	Restritivo	89,00	58,00	86,00
18	Restritivo	129,00	67,00	74,00
21	Restritivo	125,00	84,00	123,00
22	Restritivo	63,00	20,00	36,00
24	Restritivo	64,00	--	54,00
26	Restritivo	85,00	66,00	81,00
30	Restritivo	283,00	82,00	110,00
31	Restritivo	69,00	74,00	77,00
33	Restritivo	94,00	39,00	38,00
35	Restritivo	124,00	104,00	70,00
37	Restritivo	67,00	35,00	56,00
38	Restritivo	117,00	89,00	107,00
40	Restritivo	88,00	101,00	85,00
41	Restritivo	111,00	84,00	96,00
43	Restritivo	134,00	68,00	89,00
45	Restritivo	144,00	112,00	105,00

Os pacientes 2 e 8 não tiveram as dosagens do 2º PO, pois tiveram alta antes de completar 48 horas da primeira coleta sanguínea. O paciente 24 não apresentou os dados do 1ºPO, pois ultrapassou 24 horas da primeira coleta, sendo realizada apenas a segunda coleta.

Taxa de filtração glomerular estimada por cistatina C e creatinina, expressa em mL/min/1,73m²

Paciente	Grupo	TFG-Cistatina C e creatinina basal (mL/min/1,73m ²)	TFG-Cistatina C e creatinina 1ºPO (mL/min/1,73m ²)	TFG-Cistatina C e creatinina 2ºPO (mL/min/1,73m ²)
1	Liberal	60,00	31,00	18,00
4	Liberal	73,00	47,00	59,00
5	Liberal	49,00	45,00	32,00
6	Liberal	44,00	--	40,00
8	Liberal	70,00	59,00	--
9	Liberal	57,00	75,00	68,00
11	Liberal	121,00	53,00	47,00
14	Liberal	59,00	36,00	46,00
17	Liberal	41,00	36,00	37,00
19	Liberal	71,00	53,00	85,00
20	Liberal	87,00	65,00	78,00
23	Liberal	53,00	50,00	63,00
25	Liberal	43,00	40,00	39,00
27	Liberal	53,00	58,00	56,00
28	Liberal	97,00	75,00	94,00
29	Liberal	86,00	80,00	100,00
32	Liberal	64,00	43,00	56,00
34	Liberal	60,00	53,00	65,00
36	Liberal	54,00	44,00	83,00
39	Liberal	58,00	60,00	57,00
42	Liberal	53,00	51,00	48,00
44	Liberal	93,00	86,00	64,00
46	Liberal	87,00	74,00	68,00
2	Restritivo	54,00	47,00	--
3	Restritivo	99,00	100,00	85,00
7	Restritivo	93,00	66,00	88,00
10	Restritivo	49,00	34,00	57,00
12	Restritivo	47,00	40,00	42,00
13	Restritivo	86,00	76,00	86,00
15	Restritivo	34,00	29,00	41,00
16	Restritivo	42,00	31,00	53,00
18	Restritivo	78,00	28,00	59,00
21	Restritivo	78,00	72,00	72,00
22	Restritivo	41,00	19,00	25,00
24	Restritivo	42,00	--	50,00
26	Restritivo	63,00	62,00	73,00
30	Restritivo	73,00	54,00	77,00
31	Restritivo	47,00	54,00	67,00
33	Restritivo	59,00	33,00	32,00
35	Restritivo	76,00	95,00	60,00
37	Restritivo	35,00	25,00	44,00
38	Restritivo	90,00	72,00	89,00
40	Restritivo	51,00	59,00	59,00
41	Restritivo	55,00	73,00	91,00
43	Restritivo	59,00	43,00	54,00
45	Restritivo	83,00	86,00	87,00

Os pacientes 6,8,2 e 24 não tiveram os valores calculados, devido a ausência dos valores de creatinina ou cistatina C.

Hemoglobina em g/dL

Paciente	Grupo	Hemoglobina Basal (g/dL)	Hemoglobina 1º PO (g/dL)	Hemoglobina 2º PO (g/dL)
1	Liberal	12,4	5,9	8 [#]
4	Liberal	12,6	11,8	11,3
5	Liberal	12,3	11,8	11,6
6	Liberal	12,4	10,8	10,4
8	Liberal	12,2	10	--
9	Liberal	17,2	16,1	16
11	Liberal	12,5	11,5	11,5
14	Liberal	10,1	9,3	8,9
17	Liberal	11,3	9,9	9,6
19	Liberal	9,4	6,4	7 [#]
20	Liberal	10,3	10,3	9,9
23	Liberal	11	8,5	8,1
25	Liberal	11,3	10,2	9,6
27	Liberal	9,7	8	7,2
28	Liberal	9,5	8,6	8,6
29	Liberal	10	9,5	9,8
32	Liberal	13,1	11,1	10,7
34	Liberal	11,9	9,5	11,3
36	Liberal	10,3	9,3	8,8
39	Liberal	11,3	10,7	10,3
42	Liberal	12,5	11,1	10,6
44	Liberal	12,6	11,8	11,7
46	Liberal	12,6	10,6	11,3
2	Restritivo	14,6	12,1	--
3	Restritivo	13,6	10,7	10,5
7	Restritivo	9,7	9	8,9
10	Restritivo	12,1	11,6	11,9
12	Restritivo	11,8	12,2	11,5
13	Restritivo	13	11,2	11,3
15	Restritivo	11,5	11,7	11,3
16	Restritivo	12,8	12,2	12
18	Restritivo	12	9,5	10,6
21	Restritivo	11,8	10,5	10,1
22	Restritivo	10,2	6,1	6,2 [#]
24	Restritivo	13,8	--	6,9
26	Restritivo	14,8	12,5	12,2
30	Restritivo	11,3	10,6	10,4
31	Restritivo	10,2	10,3	8,8
33	Restritivo	11,7	11,5	11,3
35	Restritivo	12,9	13,3	12,9
37	Restritivo	10,6	7	7,2
38	Restritivo	12,6	11,8	12,5
40	Restritivo	11,6	11,5	10,9
41	Restritivo	11,7	10	9,3
43	Restritivo	13,3	13,4	13,1
45	Restritivo	13,4	11,3	11,5

Os pacientes 2 e 8 não tiveram as dosagens do 2º PO, pois tiveram alta antes de completar 48 horas da primeira coleta sanguínea. O paciente 24 não apresentou os dados do 1º PO, pois ultrapassou 24 horas da primeira coleta, sendo realizada apenas a segunda coleta.

[#]Pacientes 1 e 19 com valores de hemoglobina no 2º PO após transfusão de concentrado de hemácias. ^{##} Paciente 22 recebeu transfusão sanguínea após exame no 2º PO.

Plaquetas

Paciente	Grupo	Plaquetas Basal (/mm ³)	Plaquetas 1º PO(/mm ³)	Plaquetas 2º PO (/mm ³)
1	Liberal	177000	41000	42000
4	Liberal	177000	270000	297000
5	Liberal	177000	71000	80000
6	Liberal	177000	168000	155000
8	Liberal	177000	122000	--
9	Liberal	177000	210000	235000
11	Liberal	177000	160000	187000
14	Liberal	177000	272000	275000
17	Liberal	177000	185000	215000
19	Liberal	177000	189000	171000
20	Liberal	177000	323000	350000
23	Liberal	177000	87000	96000
25	Liberal	177000	179000	177000
27	Liberal	177000	259000	249000
28	Liberal	177000	171000	167000
29	Liberal	177000	397000	354000
32	Liberal	177000	130000	161000
34	Liberal	177000	208000	260000
36	Liberal	177000	181000	178000
39	Liberal	177000	159000	168000
42	Liberal	177000	181000	165000
44	Liberal	177000	120000	159000
46	Liberal	177000	144000	146000
2	Restritivo	177000	113000	--
3	Restritivo	177000	218000	254000
7	Restritivo	177000	317000	374000
10	Restritivo	110000	126000	163000
12	Restritivo	207000	177000	169000
13	Restritivo	325000	244000	276000
15	Restritivo	89000	152000	140000
16	Restritivo	148000	140000	138000
18	Restritivo	170000	163000	198000
21	Restritivo	152000	160000	176000
22	Restritivo	222000	196000	233000
24	Restritivo	121000	--	129000
26	Restritivo	178000	179000	169000
30	Restritivo	233000	279000	276000
31	Restritivo	233000	299000	294000
33	Restritivo	122000	117000	152000
35	Restritivo	311000	250000	272000
37	Restritivo	174000	176000	204000
38	Restritivo	239000	217000	259000
40	Restritivo	228000	228000	222000
41	Restritivo	171000	111000	164000
43	Restritivo	182000	188000	206000
45	Restritivo	192000	166000	185000

Os pacientes 2 e 8 não tiveram as dosagens do 2º PO, pois tiveram alta antes de completar 48 horas da primeira coleta sanguínea. O paciente 24 não apresentou os dados do 1ºPO, pois ultrapassou 24 horas da primeira coleta, sendo realizada apenas a segunda coleta

Tempo de atividade protrombínica (TAP/INR)

Paciente	Grupo	TAP/INR Basal	TAP/INR 1º PO	TAP/INR 2º PO
1	Liberal	1,59	1,51	1,15
4	Liberal	1,01	1,06	1,17
5	Liberal	0,95	1,02	0,97
6	Liberal	0,95	1,04	0,95
8	Liberal	0,97	1	--
9	Liberal	0,95	1,05	0,99
11	Liberal	1,01	--	0,99
14	Liberal	0,95	0,95	0,96
17	Liberal	0,99	0,95	0,95
19	Liberal	1,1	1,33	1,22
20	Liberal	1,03	1,0	0,98
23	Liberal	1,1	1,16	1,07
25	Liberal	1	1,04	1,02
27	Liberal	1	0,99	1
28	Liberal	1,11	1,09	1
29	Liberal	1,02	1,03	1,01
32	Liberal	0,98	1	1
34	Liberal	1	1,02	0,95
36	Liberal	0,99	1,07	1,02
39	Liberal	0,95	0,95	0,95
42	Liberal	0,95	0,95	0,99
44	Liberal	0,95	0,95	0,98
46	Liberal	0,95	0,99	0,97
2	Restritivo	1,03	1,16	--
3	Restritivo	1	1,03	--
7	Restritivo	0,96	0,96	1,05
10	Restritivo	0,95	0,95	0,95
12	Restritivo	0,95	0,95	0,95
13	Restritivo	1	1,09	1
15	Restritivo	0,95	0,95	0,96
16	Restritivo	0,95	--	0,95
18	Restritivo	1,02	0,98	0,95
21	Restritivo	0,95	0,94	0,95
22	Restritivo	0,95	0,95	0,95
24	Restritivo	0,96	--	0,95
26	Restritivo	0,95	1	0,95
30	Restritivo	1,0	1,02	0,96
31	Restritivo	0,95	0,95	0,95
33	Restritivo	1,07	1,04	0,95
35	Restritivo	0,95	0,95	0,95
37	Restritivo	0,95	0,96	0,95
38	Restritivo	0,95	0,95	0,95
40	Restritivo	0,98	0,95	1
41	Restritivo	0,95	0,95	0,95
43	Restritivo	0,95	0,95	0,95
45	Restritivo	0,95	0,95	0,96

Os pacientes 2, 8 e 24 não tiveram amostras colhidas no 2ºPO devido alta hospitalar antes de 48 horas da primeira coleta. As amostras para dosagem do coagulograma dos pacientes 3, 11 e 16 estavam coaguladas ao chegar ao laboratório.

Tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA/R)

Paciente	Grupo	TTPA/R Basal	TTPA/R 1º PO	TTPA/R 2º PO
1	Liberal	0,92	1,17	1,02
4	Liberal	0,95	0,96	1,06
5	Liberal	0,94	1,01	1,05
6	Liberal	0,86	1,05	1,09
8	Liberal	0,97	0,99	--
9	Liberal	1,04	1,08	1,12
11	Liberal	1,03	--	1,02
14	Liberal	0,84	0,86	0,84
17	Liberal	1,02	1,05	1,06
19	Liberal	0,96	1,07	1,32
20	Liberal	1,02	1,05	1,06
23	Liberal	1	1,17	1,08
25	Liberal	1,08	1,19	1,14
27	Liberal	1,33	1,2	1,23
28	Liberal	1,13	1,16	1,17
29	Liberal	0,87	0,95	0,88
32	Liberal	1,06	1,07	1,09
34	Liberal	0,95	1,02	0,95
36	Liberal	0,87	1,03	1,02
39	Liberal	0,95	1,08	1,17
42	Liberal	0,98	0,91	1,24
44	Liberal	0,9	1,11	1,12
46	Liberal	0,91	0,97	0,9
2	Restritivo	0,96	1,01	--
3	Restritivo	0,9	0,9	--
7	Restritivo	1,07	1,11	1,05
10	Restritivo	1,04	1,02	0,96
12	Restritivo	1,04	1,06	1,08
13	Restritivo	0,99	0,99	0,97
15	Restritivo	1,01	1,01	1
16	Restritivo	1,07	--	1,13
18	Restritivo	0,99	0,92	0,93
21	Restritivo	1,02	1,01	0,93
22	Restritivo	1,08	1,1	1,12
24	Restritivo	1,01	--	1,02
26	Restritivo	1	1	0,96
30	Restritivo	0,97	1,01	1
31	Restritivo	1	0,97	0,95
33	Restritivo	1,15	1,25	1,15
35	Restritivo	1,05	1,07	1,05
37	Restritivo	1,14	1,11	1,07
38	Restritivo	0,93	0,95	1,03
40	Restritivo	0,98	0,99	1,05
41	Restritivo	0,96	1,06	0,96
43	Restritivo	0,83	0,83	0,92
45	Restritivo	0,98	1,11	1,05

Os pacientes 2, 8 e 24 não tiveram amostras colhidas no 2ºPO devido alta hospitalar antes de 48 horas da primeira coleta. As amostras para dosagem do coagulograma dos pacientes 3, 11 e 16 estavam coaguladas ao chegar ao laboratório.

Débito urinário intraoperatório em mL/h

Paciente	Grupo	Débito urinário (mL/h)
1	Liberal	133
4	Liberal	457
5	Liberal	150
6	Liberal	200
8	Liberal	187,5
9	Liberal	75
11	Liberal	200
14	Liberal	250
17	Liberal	48
19	Liberal	40
20	Liberal	150
23	Liberal	50
25	Liberal	150
27	Liberal	444
28	Liberal	109
29	Liberal	107
32	Liberal	52,2
34	Liberal	123
36	Liberal	51,1
39	Liberal	50
42	Liberal	80
44	Liberal	80
46	Liberal	75
2	Restritivo	167
3	Restritivo	62,5
7	Restritivo	25
10	Restritivo	50
12	Restritivo	109
13	Restritivo	150
15	Restritivo	100
16	Restritivo	100
18	Restritivo	75
21	Restritivo	50
22	Restritivo	66,6
24	Restritivo	50
26	Restritivo	177,7
30	Restritivo	100
31	Restritivo	160
33	Restritivo	22,2
35	Restritivo	100
37	Restritivo	111,2
38	Restritivo	28,5
40	Restritivo	20
41	Restritivo	25
43	Restritivo	85,7
45	Restritivo	40

Dose de metaraminol utilizada durante a cesariana (mg)

Paciente	Grupo	Dose metaraminol (mg)
1	Liberal	0
4	Liberal	0,4
5	Liberal	0
6	Liberal	0
8	Liberal	0,6
9	Liberal	0
11	Liberal	0,4
14	Liberal	2,8
17	Liberal	0
19	Liberal	0,6
20	Liberal	0
23	Liberal	1,4
25	Liberal	1,4
27	Liberal	0
28	Liberal	0,8
29	Liberal	0,6
32	Liberal	1,4
34	Liberal	0,6
36	Liberal	1
39	Liberal	0
42	Liberal	1
44	Liberal	0,4
46	Liberal	1,8
2	Restritivo	4
3	Restritivo	0
7	Restritivo	1,2
10	Restritivo	2
12	Restritivo	3,2
13	Restritivo	1,4
15	Restritivo	2,8
16	Restritivo	0
18	Restritivo	0
21	Restritivo	0
22	Restritivo	1
24	Restritivo	1,2
26	Restritivo	1
30	Restritivo	0
31	Restritivo	0,6
33	Restritivo	0,6
35	Restritivo	2
37	Restritivo	1
38	Restritivo	0,8
40	Restritivo	1
41	Restritivo	0,6
43	Restritivo	3,2
45	Restritivo	2

Gasometria do cordão umbilical

Paciente	Grupo	pH	Bicarbonato (mEq/mL)	Base excess
1	Liberal	7,43	18,4	-4,6
4	Liberal	7,12	25,7	-6,2
5	Liberal	7,24	21,8	-5,8
6	Liberal	7,22	22,8	-4,3
8	Liberal	7,14	21,9	-5,0
9	Liberal	--	--	--
11	Liberal	7,2	19,8	-8,3
14	Liberal	7,21	22,1	-6,4
17	Liberal	7,27	21,2	-5,5
19	Liberal	7,25	23,4	-5,2
20	Liberal	7,19	22,6	-6,7
23	Liberal	7,07	25,6	-9,1
25	Liberal	7,15	23,1	-6,3
27	Liberal	7,18	19,7	-9,5
28	Liberal	7,25	23,2	-4,4
29	Liberal	7,31	22,5	-3,3
32	Liberal	7,24	26	-3,1
34	Liberal	7,28	24	-4,2
36	Liberal	7,33	22	-3,2
39	Liberal	7,13	18,8	-10
42	Liberal	7,27	25,0	-4,0
44	Liberal	6,95	22	-15
46	Liberal	7,31	22,7	-3,2
2	Restritivo	7,22	24,5	-4,9
3	Restritivo	7,30	24,8	-3,8
7	Restritivo	7,29	24,9	-2,1
10	Restritivo	7,14	20,9	-9,5
12	Restritivo	7,23	22,1	-7,5
13	Restritivo	7,37	23,5	-1,3
15	Restritivo	7,35	25,2	-2,0
16	Restritivo	7,17	22,1	-7,4
18	Restritivo	--	--	--
21	Restritivo	7,19	23,8	-6,8
22	Restritivo	7,15	20,4	-4,8
24	Restritivo	7,27	20,2	-6,6
26	Restritivo	7,23	25,4	-4,3
30	Restritivo	7,24	22,2	-5,4
31	Restritivo	--	--	--
33	Restritivo	7,23	22,1	-6,5
35	Restritivo	7,16	25,7	-6
37	Restritivo	7,23	20,3	-7,7
38	Restritivo	7,21	22,1	-5,9
40	Restritivo	7,22	24,1	-5,2
41	Restritivo	7,33	35,8	-6,1
43	Restritivo	7,23	18	-6,5
45	Restritivo	7,16	26	-6,1

Os pacientes 9, 18 e 31 não tiveram a gasometria do cordão umbilical colhida.

9 REFERÊNCIAS

1. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(4):391-403.
2. Founds SA, Conley YP, Lyons-Weiler JF, Jeyabalan A, Hogge WA, Conrad KP. Altered global gene expression in first trimester placentas of women destined to develop preeclampsia. *Placenta*. 2009;30(1):15-24.
3. Serrano NC. Immunology and genetic of preeclampsia. *Clin Dev Immunol*. 2006;13(2-4):197-201.
4. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785-99.
5. Kanasaki K, Kalluri R. The biology of preeclampsia. *Kidney Int*. 2009;76(8):831-7.
6. Mabie WC, Ratts TE, Sibai BM. The central hemodynamics of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(6 Pt 1):1443-8.
7. Lindheimer MD, Mahowald MB. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJog*. 2004;111(2):191; author reply 3-5;

discussion 5.

8. Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(2):253-6.
9. Sibai BM, Villar MA, Mabie BC. Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(3):777-83.
10. Mehrabadi A, Liu S, Bartholomew S, Hutcheon JA, Magee LA, Kramer MS, Liston RM, Joseph KS; Canadian Perinatal Surveillance System Public Health Agency of Canada. Hypertensive disorders of pregnancy and the recent increase in obstetric acute renal failure in Canada: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2014;349:g4731.
11. Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV. Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):1029-36.
12. Dennis AT, Solnordal CB. Acute pulmonary oedema in pregnant women. *Anaesthesia.* 2012;67(6):646-59.
13. Gopalakrishnan N, Dhanapriya J, Muthukumar P, Sakthirajan R, Dineshkumar T, Thirumurugan S, Balasubramaniyan T. Acute kidney injury in pregnancy--a single center experience. *Ren Fail.* 2015;37(9):1476-80.

14. Goplani KR, Shah PR, Gera DN, Gumber M, Dabhi M, Feroz A, Kanodia K, Suresh S, Vanikar AV, Trivedi HL. Pregnancy-related acute renal failure: A single-center experience. *Indian J Nephrol.* 2008;18(1):17-21.
15. Aggarwal RS, Mishra VV, Jasani AF, Gumber M. Acute renal failure in pregnancy: our experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25(2):450-5.
16. Nwoko R, Plecas D, Garovic VD. Acute kidney injury in the pregnant patient. *Clin Nephrol.* 2012;78(6):478-86.
17. Bosch JP. Renal reserve: a functional view of glomerular filtration rate. *Semin Nephrol.* 1995;15(5):381-5.
18. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(3):209-14.
19. Patel M, Sachan R, Gangwar R, Sachan P, Natu S. Correlation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin with acute kidney injury in hypertensive disorders of pregnancy. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2013;6:181-6.
20. Saleh S, Antoniou A, Harrington K, Aquilina J. Second trimester maternal serum cystatin C levels in preeclamptic and normotensive pregnancies: A small case-control study. *Hypertens Pregnancy.* 2010;29(1):112-9.

21. Xiao J, Niu J, Ye X, Yu Q, Gu Y. Combined biomarkers evaluation for diagnosing kidney injury in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2013;32(4):439-49.
22. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008;48:463-93.
23. Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest*. 1996;56(5):409-14.
24. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol*. 2004;24(3):307-15.
25. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva: WHO; 2011.
26. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Committee SHG. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(7):575-576.
27. American College of O, Gynecologists, Task Force on Hypertension in P. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obst Gynecol*. 2013;122(5):1122-31.

28. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obst Gynecol.* 2013;209(6):544 e1- e12.
29. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG.* 2006;113(5):580-9.
30. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Ann RevPathol.* 2010;5:173-92.
31. Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(2):131-8.
32. Mushambi MC, Halligan AW, Williamson K. Recent developments in the pathophysiology and management of pre-eclampsia. *Br J Anaesth.* 1996;76(1):133-48.
33. Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, Waugh R, McKenzie P, Kirwan P, Hennessy A. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int.* 2007;71(10):977-84.
34. Sohlberg S, Mulic-Lutvica A, Lindgren P, Ortiz-Nieto F, Wikstrom AK, Wikstrom J. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: a magnetic resonance imaging study. *Placenta.* 2014;35(3):202-6.

35. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. *J Clin Invest.* 2014;124(5):1872-9.
36. Staff AC, Johnsen GM, Dechend R, Redman CW. Preeclampsia and uteroplacental acute atherosclerosis: immune and inflammatory factors. *J Reprod Immunol.* 2014;101-102:120-6.
37. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J ObstGynecol.* 1989;161(5):1200-4.
38. Myatt L, Webster RP. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):375-84.
39. Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP, Kumar S, Redman CW. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in pre-eclampsia. *J Reprod Immunol.* 2003;59(2):153-60.
40. Verdonk K, Visser W, Van Den Meiracker AH, Danser AH. The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia: the delicate balance between good and bad. *Clin Sci (Lond).* 2014;126(8):537-44.
41. Ahmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ Res.* 2004;95(9):884-91.
42. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP,

- Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Journal ClinInvest*. 2003;111(5):649-58.
43. De Oliveira L, Peracoli JC, Peracoli MT, Korkes H, Zampieri G, Moron AF, Sass N. sFlt-1/PIGF ratio as a prognostic marker of adverse outcomes in women with early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hyperten*. 2013;3(3):191-5.
44. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int*. 2005;67(6):2101-13.
45. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, Simpson N, Waugh J, Anumba D, Kenny LC, Redman CW, Shennan AH. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013;128(19):2121-31.
46. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA; CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992-1005.
47. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of

- preeclampsia. *Nat Med*. 2006;12(6):642-9.
48. Conrad KP. Maternal vasodilation in pregnancy: the emerging role of relaxin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;301(2):R267-75.
 49. Dunlop W. Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy. *Br J Obst Gynaecol*. 1981;88(1):1-9.
 50. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(8):2281-4.
 51. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative Whorkgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.
 52. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney InjuryNetwork. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
 53. August P. Preeclampsia: a "nephrocentric" view. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):280-6.
 54. Van Hook JW. Acute kidney injury during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2014;57(4):851-61.
 55. Prakash J, Niwas SS, Parekh A, Pandey LK, Sharatchandra L, Arora P,

- Mahapatra AK. Acute kidney injury in late pregnancy in developing countries. *Renal Fail.* 2010;32(3):309-13.
56. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 2008;359(8):800-9.
57. Vikse BE, Irgens LM, Bostad L, Iversen BM. Adverse perinatal outcome and later kidney biopsy in the mother. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(3):837-45.
58. Vikse BE, Hallan S, Bostad L, Leivestad T, Iversen BM. Previous preeclampsia and risk for progression of biopsy-verified kidney disease to end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(10):3289-96.
59. 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(6):1026-39.
60. Guo HX, Wang CH, Li ZQ, Gong SP, Zhou ZQ, Leng LZ, Zhong M.. The application of serum cystatin C in estimating the renal function in women with preeclampsia. *Reprod Sci.* 2012;19(7):712-7.
61. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clin Biochem.* 2005;38(1):1-8.

-
62. Buonafine M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(9):909-23.
 63. Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1482(1-2):298-307.
 64. Axelsson L, Bergenfeldt M, Ohlsson K. Studies of the release and turnover of a human neutrophil lipocalin. *Scand J Clin Lab Invest*. 1995;55(7):577-88.
 65. Kim SM, Park JS, Norwitz ER, Jung HJ, Kim BJ, Park CW, Jun JK. Circulating levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlate with the presence and severity of preeclampsia. *Reprod Sci*. 2013;20(9):1083-9.
 66. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, Group NM-al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(6):1012-24.
 67. Davison JM. Kidney function in pregnant women. *Am J Kidney Dis*. 1987;9(4):248-52.
 68. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, Russo S, Dugo N, Santamaria A, Corrado F. First trimester serum PAPP-A and NGAL in the prediction of late-onset pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2009;29(11):1066-8.

-
69. Fadnes HO, Oian P. Transcapillary fluid balance and plasma volume regulation: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1989;44(11):769-73.
 70. Anthony J, Schoeman LK. Fluid management in pre-eclampsia. *Obstet Med.* 2013;6(3):100-4.
 71. Dildy GA, 3rd, Cotton DB. Management of severe preeclampsia and eclampsia. *Crit Care Clin.* 1991;7(4):829-50.
 72. Sibai BM, Mabie BC, Harvey CJ, Gonzalez AR. Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: analysis of thirty-seven consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(5):1174-9.
 73. Sriram S, Robertson MS. Critically ill obstetric patients in Australia: a retrospective audit of 8 years' experience in a tertiary intensive care unit. *Crit Care Resusc.* 2008;10(2):124.
 74. Zieleskiewicz L, Contargyris C, Brun C, Touret M, Vellin A, Antonini F, Muller L, Bretelle F, Martin C, Leone M. Lung ultrasound predicts interstitial syndrome and hemodynamic profile in parturients with severe preeclampsia. *Anesthesiology.* 2014;120(4):906-14.
 75. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J ; 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2008;359(2):142-51.
 76. Perbet S, Constantin JM, Bolandard F, Vignaud M, Gallot D, Chanséaume S, Zénut M, Bazin JE. Non-invasive ventilation for

- pulmonary edema associated with tocolytic agents during labour for a twin pregnancy. *Can J Anaesth*. 2008;55(11):769-73.
77. Ganzevoort W, Rep A, Bonzel GJ, Fetter WP, van Sonderen L, De Vries JI, Wolf H; PETRA investigators. A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. *BJOG*. 2005;112(10):1358-68.
78. Duley L, Williams J, Henderson-Smart DJ. Plasma volume expansion for treatment of women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD001805.
79. Thornton CE, von Dadelszen P, Makris A, Tooher JM, Ogle RF, Hennessy A. Acute pulmonary oedema as a complication of hypertension during pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2011;30(2):169-79.
80. Visalyaputra S, Rodanant O, Somboonviboon W, Tantivitayatan K, Thienthong S, Saengchote W. Spinal versus epidural anesthesia for cesarean delivery in severe preeclampsia: a prospective randomized, multicenter study. *Anesth Analg*. 2005;101(3):862-8.
81. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol*. 2002;99(1):159-67.
82. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the

- American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology*. 2016;124(2):270-300.
83. Dennis AT. Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists. *Anaesthesia*. 2012;67(9):1009-20.
84. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J of Obst Gynecol*. 1984;148(7):951-63.
85. Hood DD, Curry R. Spinal versus epidural anesthesia for cesarean section in severely preeclamptic patients: a retrospective survey. *Anesthesiology*. 1999;90(5):1276-82.
86. Sharwood-Smith G, Clark V, Watson E. Regional anaesthesia for caesarean section in severe preeclampsia: spinal anaesthesia is the preferred choice. *Int J Obstet Anesth*. 1999;8(2):85-9.
87. Chiu CL, Mansor M, Ng KP, Chan YK. Retrospective review of spinal versus epidural anaesthesia for caesarean section in preeclamptic patients. *Int J Obstet Anesth*. 2003;12(1):23-7.
88. Ramanathan J, Vaddadi AK, Arheart KL. Combined spinal and epidural anesthesia with low doses of intrathecal bupivacaine in women with severe preeclampsia: a preliminary report. *Reg Anesth Pain Med*. 2001;26(1):46-51.

-
89. Rawal N, Schollin J, Wesstrom G. Epidural versus combined spinal epidural block for cesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1988;32(1):61-6.
 90. Henke VG, Bateman BT, Leffert LR. Focused review: spinal anesthesia in severe preeclampsia. *Anesth Analg*. 2013;117(3):686-93.
 91. Aragao FF, Aragao PW, Martins CA, Salgado Filho N, Barroqueiro Ede S. Comparison of metaraminol, phenylephrine and ephedrine in prophylaxis and treatment of hypotension in cesarean section under spinal anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2014;64(5):299-306.
 92. Habib AS. A review of the impact of phenylephrine administration on maternal hemodynamics and maternal and neonatal outcomes in women undergoing cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 2012;114(2):377-90.
 93. Dyer RA, Biccard BM. Ephedrine for spinal hypotension during elective caesarean section: the final nail in the coffin? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(7):807-9.
 94. Sharma SK, Philip J, Whitten CW, Padakandla UB, Landers DF. Assessment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. *Anesthesiology*. 1999;90(2):385-90.
 95. Orlikowski CE, Rocke DA, Murray WB, Gouws E, Moodley J, Kenoyer DG, Byrne S. Thrombelastography changes in pre-eclampsia and eclampsia. *Br J Anaesth*. 1996;77(2):157-61.

-
96. Dyer RA, Piercy JL, Reed AR. The role of the anaesthetist in the management of the pre-eclamptic patient. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007;20(3):168-74.
 97. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG.* 2011;118 Suppl 1:1-203.
 98. Ramanathan J, Angel JJ, Bush AJ, Lawson P, Sibai B. Changes in maternal middle cerebral artery blood flow velocity associated with general anesthesia in severe preeclampsia. *Anesth Analg.* 1999;88(2):357-61.
 99. Izci B, Riha RL, Martin SE, Vennelle M, Liston WA, Dundas KC, Calder AA, Douglas NJ. The upper airway in pregnancy and pre-eclampsia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):137-40.
 100. Munnur U, de Boisblanc B, Suresh MS. Airway problems in pregnancy. *Critical Care Med.* 2005;33(10 Suppl):S259-68.
 101. Pan PH, D'Angelo R. Anesthetic and analgesic management of mitral stenosis during pregnancy. *Reg Anesth Pain Med.* 2004;29(6):610-5.
 102. Campbell N, Rosaeg OP, Chan KL. Anaesthetic management of a parturient with pulmonary stenosis and aortic incompetence for Caesarean section. *Br J Anaesth.* 2003;90(2):241-3.

-
103. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg*. 1970;49(6):924-34.
104. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F; 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(4):766-72.
105. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL, Coresh J, Levey AS; CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367(1):20-9.
106. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81.
107. Hays PM, Cruikshank DP, Dunn LJ. Plasma volume determination in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J ObstGynecol*. 1985;151(7):958-66.
108. Drobin D, Hahn RG. Distribution and elimination of crystalloid fluid in pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2004;106(3):307-13.
109. Karinen J, Rasanen J, Alahuhta S, Jouppila R, Jouppila P. Maternal and uteroplacental haemodynamic state in pre-eclamptic patients

- during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth*. 1996;76(5):616-20.
110. Rout CC, Rocke DA, Levin J, Gouws E, Reddy D. A reevaluation of the role of crystalloid preload in the prevention of hypotension associated with spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology*. 1993;79(2):262-9.
111. Jackson R, Reid JA, Thorburn J. Volume preloading is not essential to prevent spinal-induced hypotension at caesarean section. *Br J Anaesth*. 1995;75(3):262-5.
112. Husaini SW, Russell IF. Volume preload: lack of effect in the prevention of spinal-induced hypotension at caesarean section. *Int J Obstet Anesth*. 1998;7(2):76-81.
113. Ngan Kee WD, Khaw KS, Lee BB, Wong MM, Ng FF. Metaraminol infusion for maintenance of arterial blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: the effect of a crystalloid bolus. *Anesth Analg*. 2001;93(3):703-8.
114. Aya AG, Vialles N, Tanoubi I, Mangin R, Ferrer JM, Robert C, Ripart J, de La Coussaye JE. Spinal anesthesia-induced hypotension: a risk comparison between patients with severe preeclampsia and healthy women undergoing preterm cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2005;101(3):869-75.
115. Clark VA, Sharwood-Smith GH, Stewart AV. Ephedrine requirements

- are reduced during spinal anaesthesia for caesarean section in preeclampsia. *Int J Obstet Anesth*. 2005;14(1):9-13.
116. Aya AG, Mangin R, Vialles N, Ferrer JM, Robert C, Ripart J, de La Coussaye JE. Patients with severe preeclampsia experience less hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean delivery than healthy parturients: a prospective cohort comparison. *Anesthesia Analg*. 2003;97(3):867-72.
117. Moulin B, Hertig A, Rondeau E; Collège national des gynécologues et obstétriciens; Société française de médecine périnatale; Société française de néonatalogie; Société française de anesthésie et deréanimation. Kidney and preeclampsia. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010;29(4):e83-90.
118. Brun C, Zieleskiewicz L, Textoris J, Muller L, Bellefleur JP, Antonini F, Tourret M, Ortega D, Vellin A, Lefrant JY, Boubli L, Bretelle F, Martin C, Leone M. Prediction of fluid responsiveness in severe preeclamptic patients with oliguria. *Intensive Care Med*. 2013;39(4):593-600.
119. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nature reviews Nephrology*. 2010;6(2):107-15.
120. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortsø E, Ørding H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lanng C, Wallin L, Iversen LH, Gramkow CS, Okholm M, Blemmer T, Svendsen PE, Rottensten HH,

- Thage B, Riis J, Jeppesen IS, Teilum D, Christensen AM, Graungaard B, Pott F; Danish Study Group on Perioperative Fluid Therapy. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg*. 2003;238(5):641-8.
121. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL, Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care*. 2008;12(3):R74.
122. Stewart RM, Park PK, Hunt JP, McIntyre RC, Jr., McCarthy J, Zarzabal LA, Michalek JE; National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Less is more: improved outcomes in surgical patients with conservative fluid administration and central venous catheter monitoring. *J Am Coll Surg*. 2009;208(5):725-35.
123. Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, Koch M, Weigand MA, Weitz J. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br J Surg*. 2009;96(4):331-41.
124. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Critical Care Med*. 2002;30(10):2175-82.
125. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A

- randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Critical Care Med.* 2005;33(8):1681-7.
126. National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials N, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2564-75.
127. Tuffnell DJ. United kingdom amniotic fluid embolism register. *BJOG.* 2005;112(12):1625-9.
128. von Dadelszen P, Sawchuck D, McMaster R, Douglas MJ, Lee SK, Saunders S, Liston RM, Magee LA; Translating Evidence-Based Surveillance and Treatment Strategies (TESS) Group. The active implementation of pregnancy hypertension guidelines in British Columbia. *Obstet Gynecol.* 2010;116(3):659-66.
129. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 2002;48(5):699-707.
130. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int.* 2006;69(2):399-405.
131. Hsu RK, Hsu CY. The role of acute kidney injury in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2016;36(4):283-92.

-
132. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012;81(5):442-8.
133. Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obst Gynecol.* 1987;70(3 Pt 1):334-8.
134. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, Mitchell P, Cotton DB. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obst Gynecol.* 1992;79(1):14-8.
135. Perry KG, Jr., Martin JN, Jr. Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1992;35(2):338-50.
136. Young PF, Leighton NA, Jones PW, Anthony J, Johanson RB. Fluid management in severe preeclampsia (VESPA): survey of members of ISSHP. *Hypertens Pregnancy.* 2000;19(3):249-59.
137. Boito SM, Struijk PC, Pop GA, Visser W, Steegers EA, Wladimiroff JW. The impact of maternal plasma volume expansion and antihypertensive treatment with intravenous dihydralazine on fetal and maternal hemodynamics during pre-eclampsia: a clinical, echo-Doppler and viscometric study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(4):327-32.