

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E FISIOTERAPIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENVELHECIMENTO HUMANO

**Pré-eclâmpsia como fator preditivo de doença renal crônica: revisão
sistemática e metanálise de estudos observacionais**

Fabiane Fogaça Espírito Santo

Passo Fundo

2015

Fabiane Fogaça Espírito Santo

Pré-eclâmpsia como fator preditivo de doença renal crônica: revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano da Faculdade de Educação Física e Fisioterapia da Universidade de Passo Fundo, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Envelhecimento Humano.

Orientadora:
Prof^a Dr^a Marlene Doring

Passo Fundo

2015

CIP – Catalogação na Publicação

S237p Santo, Fabiane Fogaça Espírito
Pré-eclâmpsia como fator preditivo de doença renal
crônica: revisão sistemática e metanálise de estudos
observacionais / Fabiane Fogaça Espírito Santo. – 2015.
125 f. : il. ; 30 cm.

1.Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) –
Universidade de Passo Fundo, 2015.

2.Orientadora: Profa. Dra. Marlene Doring.

1. Insuficiência renal crônica. 2. Rins - Doenças. 3.
Pré-eclâmpsia. 4. Envelhecimento. 5. Microalbuminúria.
I. Doring, Marlene, orientadora. II. Título.

CDU: 613.98
616.61

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO



PPGEH

Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano
Faculdade de Educação Física e Fisioterapia - FEFF

A Banca Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação:

"Pré-eclâmpsia como fator preditivo de doença renal crônica: revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais"

Elaborada por

FABIANE FOGAÇA ESPIRITO SANTO

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
"Mestre em Envelhecimento Humano"

Aprovada em: 17/04/2015
Pela Banca Examinadora

Prof.ª Dr.ª Marlene Doring
Orientadora e Presidente da Banca Examinadora

Prof.ª Dr.ª Camila Pereira Leguizamo
Universidade de Passo Fundo – UPF/PPGEH

Prof. Dr. Luiz Antonio Bettinelli
Universidade de Passo Fundo – UPF/PPGEH

Prof.ª Dr.ª Grazielle Struzzi
Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

Prof. Dr. Paulo Ricardo Moreira
Universidade de Cruz Alta – UNICRUZ

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos. Esta etapa que se conclui não seria possível sem seu incentivo, paciência e principalmente por acreditarem sempre na minha capacidade. Obrigada por todo amor que demonstram por mim a todo instante.

Aos meus amigos e funcionários, por compartilharem comigo os momentos de angústias e aprendizados.

À minha colega nefrologista Fabiana Piovesan, que num momento difícil da minha vida profissional me mostrou que, apesar de tudo, seria possível a realização deste projeto. Pelos incentivos e colaboração de uma forma que ela, tenho certeza, nem sabe quantificar a grandiosidade de seu gesto, quando em conversa de corredor me disse: “guria, claro que é possível, tem o mestrado em Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo”. O meu muito obrigada.

Aos pacientes portadores de doença renal crônica, os verdadeiros responsáveis pela minha dedicação neste estudo, para que possamos contribuir de alguma forma para prevenir e/ou retardar o desenvolvimento da sua doença.

AGRADECIMENTOS

À minha família, que desde sempre soube entender e respeitar as minhas ausências.

À minha orientadora, Marlene Doring, pela compreensão e paciência em todos os momentos e por acreditar em mim.

A todos os professores do PPEH.

Um especial e imenso agradecimento à colega Sheila Cristina Cecagno-Zanini, presente em todas as etapas deste estudo. A finalização deste trabalho só foi possível pelo seu companheirismo e intenso esforço ao meu lado.

Às minhas colegas Ana Lúcia Faustini Cernescu e Nadine Teixeira Pilotto Fabiani, pelos verdadeiros incentivos e carinho.

Ao meu colega de mestrado Ezequiel Lini, por todo auxílio nas dúvidas sanadas.

Ao colaborador Dr. Maicon Falavigna, pessoa fundamental para findarmos esta etapa, por ser tão solícito em todos os momentos.

À equipe da Clínica Nefrológica Soledade, por conduzir o seu trabalho de forma exemplar, mesmo na minha ausência.

À HTAnalyze, pelos cursos de revisão sistemática ministrados, com os quais pude conduzir de forma acadêmica esta revisão.

À querida Rita de Marco, pela atenção prestada em todos os momentos.

À Luízia Alves, pelo pronto e eficiente atendimento quando solicitada na busca internacional dos artigos e pela tradução do artigo em Russo; e à Martina Menzi de Souza, pela tradução dos artigos em Alemão e Francês.

Ao Dr. Poli Figueiredo, por dissipar as nossas dúvidas do ponto de vista nefrológico, solícito sempre que necessário.

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram ao longo desse caminho.

“O médico do futuro não dará remédios, mas interessará seus pacientes no cuidado do quadro humano, na causa e na prevenção da doença.”

Thomas Edison.

RESUMO

SANTO, Fabiane Fogaça Espírito. Pré-eclâmpsia como fator preditivo de doença renal crônica: revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais. 2015. 125 f. Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) – Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2015.

A doença renal crônica é considerada um problema de saúde pública mundial. Com o envelhecimento populacional, ela tende a crescer, sendo conhecida mundialmente como a epidemia do século XXI. A pré-eclâmpsia, por sua vez constitui causa importante de morbimortalidade materna e perinatal e tem sido associada ao risco elevado de doença cardiovascular subsequente. A fundamentação teórica apresenta a importância epidemiológica e socioeconômica da doença renal crônica e a vulnerabilidade das mulheres em relação as doenças crônicas. Alguns autores vêm demonstrando associação entre pré-eclâmpsia e doença renal crônica para essa população. Com o objetivo de verificar essa mesma associação, desenvolveu-se um estudo de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais. Nesta revisão, nos concentramos nas evidências de associar pré-eclâmpsia com o desenvolvimento futuro da doença renal crônica e em estágio final da doença renal crônica terminal, bem como o desenvolvimento de microalbuminúria. Os achados do estudo poderão contribuir para a conscientização da classe médica e dos gestores sobre a importância da prevenção das doenças renais e do diagnóstico precoce da doença renal crônica a partir da pré-eclâmpsia

Palavras-chave: Doença renal. Estudos observacionais. Microalbuminúria. Pré-eclâmpsia. .

ABSTRACT

SANTO, Fabiane Fogaça Espirito. Pre-eclampsia as a predictor of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. 2015. 125 f. Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) – Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2015.

Chronic kidney disease is considered a public health problem worldwide. As the population ages this disease tends to grow, known worldwide as the epidemic of the XXI century. Preeclampsia in turn is an important cause of maternal and perinatal morbidity and mortality and has been linked to increased risk for subsequent cardiovascular disease. Some authors have shown an association between preeclampsia and chronic kidney disease in this population. In order to verify this same association, we developed a study of systematic review and meta-analysis of observational studies, this review, we focus on recent evidence to link preeclampsia with the future development of chronic kidney disease and end-stage renal disease as well as the development of microalbuminuria. The theoretical foundation presents the epidemiological and socio-economic importance of the chronic kidney disease and the vulnerability of women in relation to chronic diseases. The study findings may contribute to the awareness of physicians and managers about the importance of prevention renal disease and early diagnosis of chronic kidney disease from preeclampsia.

Key words: Kidney disease. Observational studies. Microalbuminuria. Preeclampsia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma dos estudos identificados.....	27
Figura 2 - Comparação da doença renal crônica: grupo de expostos <i>versus</i> grupo controle com intervalo de confiança (CI) de 95%.	37
Figura 3 - Comparação da doença renal em qualquer estágio: expostos a PE vs. não expostos.....	38
Figura 4 - Taxa de filtração glomerular expostos vs. não expostos.....	39
Figura 5 - Microalbuminúria como desfecho dicotômico: expostos vs. não expostos...	40
Figura 6 - Microalbuminúria como desfecho contínuo: expostos vs. não expostos.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos	28
Tabela 2 - Qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	35

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DRC	Doença renal crônica
DRCT	Doença renal crônica terminal
PE	Pré-eclâmpsia
DCV	Doença cardiovascular
TFG	Taxa de filtração glomerular
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
RS	Revisão sistemática
MA	Metanálise
PRISMA	<i>Preferred reporting for systematic reviews and meta-analyses</i>
RR	Risco relativo
HR	<i>Hazard ratio</i>
DP	Desvio-padrão
OR	<i>Odds ratio</i>
EP	Erro-padrão
LogRR	Logarítmico do risco relativo
OMS	Organização Mundial da Saúde
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
AHA	Sociedade Americana de Cardiologia
MOOSE	Metanálise de estudos observacionais em Epidemiologia
NOS	Escala de Newcastle-Ottawa
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence

EMBASE Base de dados eletrônica da editora Elsevier

MEDLINE Sistema *online* de busca e análise de literatura médica

PUBMED Public Medline

MDRD *Modification of diet in renal disease*

LISTA DE SÍMBOLOS

I2 Teste de inconsistência (heterogeneidade)

ml/kg/min Milímetros por quilograma por minuto

mmHg Milímetros de mercúrio

% Porcentagem

± Mais ou menos

mg/dl miligramas por decilitro

ml/min mililitros por minuto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	PRODUÇÃO CIENTÍFICA I	19
2.1	<i>Introdução</i>	21
2.2	<i>Metodologia</i>	23
2.2.1	Critérios de elegibilidade	23
2.2.2	Estratégia de busca	23
2.2.4	Avaliação da qualidade metodológica	24
2.2.5	Análise estatística	24
2.3	<i>Resultados</i>	26
2.3.1	Descrição dos estudos	26
2.3.2	Risco de viés	26
2.3.3	Efeitos da exposição	37
2.4	<i>Discussão</i>	41
2.4.1	Resumo das evidências	41
2.4.2	Limitações do estudo	43
2.4.3	Comparação com outros estudos	44
2.5	<i>Conclusão</i>	44
	<i>Referências</i>	46
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
	REFERÊNCIAS	53
	ANEXOS	56
Anexo A.	<i>Comprovante de submissão</i>	57
	APÊNDICES	58
Apêndice A.	<i>Estratégia de Busca realizada no PubMed</i>	59
Apêndice B.	<i>Estratégia de busca realizada no EMBASE</i>	61
Apêndice C.	<i>Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos</i>	63
Apêndice D.	<i>Estudos completos excluídos</i>	73
Apêndice E.	<i>Funnel Plot – Microalbuminúria dicotômica</i>	75
Apêndice F.	<i>Funnel Plot – Microalbuminúria contínua</i>	77
Apêndice G.	<i>Projeto de pesquisa</i>	79

1 INTRODUÇÃO

As alterações no perfil de morbimortalidade da população mundial, ocorridas nas últimas décadas, evidenciaram um aumento das doenças crônicas degenerativas, com destaque para o diabetes mellitus e a hipertensão arterial, principais causas de doença renal em todo o mundo (ATKINS, 2005; SCHMIDT et al., 2011). Essas alterações projetam a doença renal crônica (DRC) no cenário mundial como um dos maiores desafios à saúde pública deste século, com todas as suas implicações econômicas e sociais (BAUER et al., 2014).

Desde 2002, a Organização Mundial de Saúde (OMS) vem recomendando a implementação da vigilância para doenças crônicas não transmissíveis, com enfoque em fatores de risco, como tabagismo, sedentarismo, obesidade (ARMSTRONG; BONITA, 2003; GOULART, 2011).

Os investimentos em monitoramento desses indicadores são importantes, pois é nesse ponto que se quebra a cadeia epidemiológica da doença com todos os benefícios que não são alcançados com a prevenção secundária, tampouco com a terciária (LESSA, 2004; KUEHLEIN et al., 2010; MENDES, 2011).

Segundo dados norte-americanos, para cada paciente mantido em programa de diálise crônica, existiriam 28 com algum grau de disfunção renal. O último censo da SBN estimou que 1,4 a 1,7 milhões de brasileiros teriam a DRC (CORESH, 2007; SESSO, 2012).

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença específica da gravidez humana, comum, de alta morbimortalidade materna e perinatal, de etiologia desconhecida, com combinação de vários fatores após diminuição do fluxo placentário, gerando uma combinação tóxica de desequilíbrio de fatores angiogênicos, antiangiogênicos, inflamação, hipóxia e

alterações imunológicas (CLIPTON, 2012; HUI, 2012; RAMMA, 2011; STEINBERG, 2009; VENKATESHA, 2006).

Mulheres tratadas para PE têm um risco aumentado de doenças cardiovasculares e doença renal postulado, mas, até o presente momento, é incerto se o aumento do risco cardiovascular é efeito residual, dano residual progressivo, ou se ambos os problemas apresentam fatores de risco em comum (ELOSHA, 2012). A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade em mulheres, causando mais mortes no sexo feminino do que no sexo masculino a cada ano nos Estados Unidos (GO et al., 2013). Historicamente, as mulheres vêm sendo tratadas de forma semelhante aos homens, sem uma atenção especial a possíveis diferenças de fatores de risco específicos do sexo feminino (SCOTT et al., 2013). Esse reconhecimento gerou uma mudança de paradigma na abordagem dos fatores de risco para doenças crônicas, dando uma maior atenção à questão biológica específica por sexo.

Dessa forma, ressalta-se que a pré-eclâmpsia pode ser um fator de risco ou um marcador de risco para a DRC. Isso levaria a uma mudança de diretrizes, como o que ocorreu recentemente nas diretrizes da American Heart Association, em 2011, quando a PE foi formalmente identificada como um importante fator de risco para doença cardiovascular em mulheres (GAROVIC, 2014). Apesar de haver estudos que mostram essa relação, há vieses que necessitam de evidências científicas.

Uma revisão sistemática utiliza métodos sistemáticos com o intuito de minimizar possíveis vieses, proporcionando, assim, resultados mais fidedignos, melhorando a confiabilidade e a precisão das conclusões, para auxiliar na tomada de decisões (HIGGINS; GREEN, 2011).

Tendo em vista a necessidade de elucidar a relação PE com DRC, buscou-se, por meio de revisão sistemática e metanálise de produções científicas, avaliar essa relação.

2 PRODUÇÃO CIENTÍFICA I

PRÉ-ECLÂMPsia COMO FATOR PREDITIVO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Fabiane Fogaça Espírito Santo¹

Fabiane Fogaça Espírito Santo
Rua Sebastião Shilleningen Jr., 364
CEP 99300-000, Soledade, RS, Brasil
Email: fabi.fes@hotmail.com
Contato: (54) 3381-4056

¹ Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo – Rio Grande do Sul – Brasil

Resumo

Contextualização: a pré-eclâmpsia, principal causa de doença materna e perinatal, é uma complicação hipertensiva específica da gravidez, acompanhada por proteinúria. Dados recentes da literatura mostram que não é apenas uma patologia obstétrica que termina no parto, mas pode ser um fator de risco para doenças cardiovasculares e renais em longo prazo. **Objetivo:** avaliar a relação entre pré-eclâmpsia e doença renal subsequente, através de revisão sistemática da literatura. **Método:** a busca foi realizada em bases de dados: Medline (via PubMed), em julho de 2014, e Embase (via Ovid) , em outubro de 2014, sem restrição de língua. Incluíram-se estudos de coorte e caso-controle que examinavam resultados renais, incluindo os desfechos microalbuminúria, proteinúria, creatinina sérica, taxa de filtração glomerular e doença renal crônica terminal, com mais de seis semanas pós-parto, de mulheres que tiveram pré-eclâmpsia comparadas a mulheres sem gravidez afetada. Dois revisores extraíram os dados de forma independente. Para metanálise, utilizou-se como modelo de efeitos randômicos. **Resultados:** dos 1.538 estudos identificados, 15 foram incluídos, totalizando 275.621 indivíduos não expostos e 39.646 expostos. Os desfechos significativamente encontrados foram: doença renal crônica terminal RR 2.73 (IC 95%, 1.88-3.97); doença renal em qualquer estágio RR -1.61 (IC 95%, 1.01-2.53), taxa de filtração como variável contínua com uma diferença média de 2.01 (IC 95%, -0.34-4.40) e microalbuminúria como variável dicotômica RR 3.68 (IC 95%, 2.43-5.58) e como variável contínua com uma diferença média de 2.82 (IC 95%, 0.83-4.81). **Conclusão:** os estudos analisados mostraram que, apesar do efeito pequeno para pré-eclâmpsia ser fator de risco para doença renal crônica, todas as evidências mostram um efeito favorável a não exposição e uma associação de pré-eclâmpsia com doença renal crônica.

Palavras-chave: Doença renal. Estudos observacionais. Microalbuminúria. Pré-eclâmpsia.

Abstract

Background: preeclampsia, a major cause of maternal and perinatal disease, is a hypertensive complication of pregnancy accompanied by proteinuria. Recent literature shows that it is not only an obstetric pathology ending at birth and may be a risk factor for cardiovascular and renal diseases in the long term. **Objective:** to evaluate the relationship between preeclampsia and subsequent renal disease through systematic review of literature. **Method:** a search was performed in databases: MEDLINE (via PubMed) in July 2014 and EMBASE in October 2014 without language restriction of cohort studies and case-control that have examined renal outcomes, including Microalbuminúria outcomes, proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate and end stage renal disease with more than six weeks postpartum women who had preeclampsia relative to women who had unaffected pregnancies were included. Two

reviewers extracted the data independently. For meta-analysis, was used as random effects models. **Results:** of the 1538 studies identified, 15 were included 275621 individuals not exposed and 39646 individuals exposed. The outcomes significantly associated with preeclampsia were: end-stage renal disease (RR 2.73, 95% CI 1.88 to 3.97, I² 36%); renal disease at any stage (RR 1.61, 95% CI 1.01 to 2.53, I² 13%); altered glomerular filtration rate as continuous variable (mean difference 2.01, 95% CI -0.37 to 4.40, I² 0%); proteinuria as dichotomous variable (RR 3.68, 95% CI 2.43 to 5.58, I² 8%); and proteinuria as continuous variable (mean difference 2.82, 95% CI 0.83 to 4.81, I² 81%). Conclusion: The analyzed studies showed that despite the small effect for preeclampsia be a risk factor for chronic kidney disease all evidence show a favorable effect not-exposed and preeclampsia associated with chronic kidney disease.

Keywords: Kidney Disease. Observational studies. Microalbuminuria. Preeclampsia.

2.1 Introdução

A pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome específica da gravidez humana, comum, de alta morbimortalidade materna e perinatal, que ocorre em 2-8% das gestações e é responsável por até 15% das mortes maternas (DULEY, 2009). Mulheres tratadas para PE têm um risco aumentado de doenças cardiovasculares e doença renal, mas até o presente momento é incerto se o aumento do risco é efeito residual, dano residual progressivo ou se ambos os problemas apresentam fatores de risco em comum (ELOSHA, 2012). A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade em mulheres, causando mais mortes no sexo feminino do que no sexo masculino a cada ano nos Estados Unidos (GO et al., 2013). Historicamente as mulheres vêm sendo tratadas de forma semelhante aos homens sem uma atenção especial a possíveis diferenças de fatores de risco específicos do sexo feminino (SCOTT et al., 2013). Esse reconhecimento gerou uma mudança de paradigma na abordagem dos fatores de risco para doenças crônicas, dando uma maior atenção à questão biológica específica por sexo.

O National Institute for Health and Clinical Excellence (Nice) na Inglaterra recomenda que as mulheres que sofreram de PE sejam encaminhadas aos seus médicos,

na atenção básica, e sejam informadas sobre o aumento do risco de desenvolver, no futuro, pressão alta e suas complicações (NICE, 2010). Nos Estados Unidos, a American Heart Association (MOSCA et al., 2011) aconselha que as mulheres com histórico de doença hipertensiva específica da gestação sejam encaminhadas para avaliação e modificação dos fatores de risco cardiovasculares. Isto se deve a duas revisões sistemáticas de boa qualidade que investigaram os riscos em longo prazo dos eventos cardiovasculares (BELLAMY et al., 2007; MCDONALD et al., 2008), uma de estudos de coorte e outra com estudos de caso controle e coorte, que mostraram evidências sobre o risco, em longo prazo, para as mulheres que tiveram PE.

A doença renal crônica (DRC) é um grande desafio para a saúde pública, pois afeta cerca de 8% da população. Destes, 50% têm idade acima de 70 anos (CORESH et al., 2007). Há uma necessidade de maior informação sobre o risco de DRC pós-PE, permitindo, assim, uma gestão eficaz para que essas informações sejam repassadas às mulheres com história de PE e aos médicos envolvidos no seu cuidado.

Deste modo, a elaboração de revisões sistemáticas com metanálise que utilizam métodos sistemáticos, com o intuito de minimizar possíveis vieses, proporciona resultados fidedignos, com a melhora da confiabilidade e a precisão das conclusões, o que vem a auxiliar na tomada de decisões (BOCCHI et al., 2012). Existe uma revisão sistemática anterior, de alta qualidade em relação à seleção e busca, mas que apresenta dados frágeis em relação à evidência de PE e DRC; esta revisão incluiu artigos até agosto de 2008 (MCDONALD et al., 2010). Espera-se grande volume de publicações nesses últimos sete anos, portanto é necessária a compilação dessas evidências.

Levando-se em consideração a fragilidade das evidências existentes sobre a relação de pré-eclâmpsia com doença renal crônica nessa população, objetivamos avaliar, nesta revisão, a associação de pré-eclâmpsia e doença renal crônica no futuro. Para isso, atualizamos a busca realizada por McDonald et al. (2010) e aplicamos os mesmos critérios de seleção empregados em sua revisão.

2.2 Metodologia

O presente estudo segue as recomendações propostas pelo Moose (metanálise de estudos observacionais em Epidemiologia) (STROUB et al., 2000). Detalhes do protocolo para esta revisão estão registrados no Proespero e podem ser acessados em <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015016170>.

2.2.1 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos de coorte e caso controle que tenham examinado resultados renais incluindo os desfechos microalbuminúria, proteinúria, creatinina sérica, taxa de filtração glomerular (TFG) estimada e doença renal fase terminal em mulheres com história de PE, em comparação às mulheres com gravidez sem PE. Para ser elegível, foram considerados os desfechos mensurados ao menos seis semanas após o parto. Estudos envolvendo pacientes com doença renal antes de vinte semanas de gravidez, estudos duplicados e com dez ou menos pacientes foram excluídos.

2.2.2 Estratégia de busca

A busca foi realizada nas bases de dados Medline (acessadas por PubMed, de 2008 até outubro 2014) e Embase (acessada via Ovid, de 2008 até outubro de 2014). Além disso, foi realizada busca manual nas referências de estudos já publicados sobre o assunto. A busca realizada foi composta pelos seguintes termos: “*Preeclampsia*”, “*Kidney Diseases*”, bem como seus sinônimos. Ainda, foi utilizada uma sequência de palavras, de acordo com cada base, que produz uma alta sensibilidade na busca por estudo de coorte e caso-controle. As buscas não tiveram restrição de idioma.

2.2.3 Seleção dos estudos e extração dos dados

Os títulos e resumos de todos os artigos identificados pela estratégia de busca foram avaliados, independentemente, por dois revisores (F.F.E.S. e S.C.C.Z.), de forma duplicada. Todos os resumos que não forneceram informações suficientes sobre os critérios de inclusão e exclusão foram avaliados na íntegra e selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade. Discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso. Os mesmos dois revisores conduziram de forma individual, após ter sido criado um formulário padronizado pré-testado, a extração dos dados no que diz respeito às características metodológicas dos estudos, características dos pacientes, características da exposição e desfechos; os desacordos foram resolvidos por consenso ou por um terceiro revisor (M.D.).

2.2.4 Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada pelos mesmos revisores e levou em consideração as seguintes características dos estudos incluídos: processo de amostragem, avaliação dos resultados conforme a integralidade do seguimento e de que maneira foi feita a avaliação da doença renal, probabilidade de detecção de doença renal antes da exposição e potenciais fatores de confusão como hipertensão e diabetes no seguimento para qual não havia ajuste ou correspondência segundo escala de Newcastle-Ottawa NOS (Apêndice C) (WELLS et al., 2000).

2.2.5 Análise estatística

A metanálise foi realizada usando modelo de efeitos randômicos, e as medidas de efeito foram obtidas pelos valores pós-exposição. Foram realizadas as seguintes comparações: pacientes com PE *versus* sem esse fator. Os estudos que tinham desfechos diferentes foram analisados separadamente: microalbuminúria como variável dicotômica; alteração da taxa de filtração glomerular como variável contínua; doença

renal em qualquer estágio como variável contínua; e doença renal crônica terminal (DRCT) como variável dicotômica. Desfechos dicotômicos foram avaliados como risco relativo (RR), e desfechos contínuos, como diferença de médias (*mean difference*). Considerou-se estatisticamente significativo um valor alfa = 0,05 e intervalo de confiança de 95%.

Quando apresentadas a mediana e a amplitude interquartil, foi realizada a conversão para média e desvio-padrão (DP). A média foi considerada igual à mediana, e o desvio-padrão foi considerado igual à amplitude interquartil dividida pelo valor de 1.35, assim como recomendado pelo Cochrane Handbook (HIGGINS; GREEN, 2008).

Nos estudos primários, nos quais o DP não era apresentado, calculamos os dados a partir da média do n e do valor de p . Quando não foi possível estimar os dados, imputamos como DP o maior DP entre os estudos incluídos na mesma análise.

Apresentamos a TFG estimada em ml/min e a microalbuminúria em mg/24h. Conversões para essas unidades foram realizadas sempre que necessário.

Ao combinar desfechos categóricos, combinamos os riscos brutos e os riscos ajustados. Para os riscos brutos, foram considerados a taxa bruta de eventos e o número de participantes. Para a avaliação do RR ajustado, extraímos os dados do modelo com maior nível de ajuste entre os apresentados nos artigos originais. O RR foi convertido em logarítmico do risco relativo (LnRR), e combinados os dados de logRR e erro-padrão (EP) de cada artigo utilizando o aplicativo RevMan. Consideramos o *hazard ratio* (HR) equivalente ao RR, sendo utilizado o logRR como equivalente ao logHR na análise de dados. Quando apresentado o *odds ratio* (OR), convertemos o OR em RR, de acordo com fórmulas estabelecidas (ZHANG; YU, 1998), www.bmj.com/content/348/bmj.f7450, utilizando calculadora disponível em <http://clincalc.com/stats/convertor.aspx>.

Todas as análises foram realizadas utilizando o *software* Review Manager, versão 5.1 (colaboração Cochrane). <http://tech.cochrane.org/revman>. O viés de publicação foi avaliado por meio do *funnel plot*.

2.3 Resultados

2.3.1 Descrição dos estudos

Foram encontrados 1.528 estudos nas bases de dados, três por busca manual e sete na revisão anterior, totalizando 1538 artigos. Destes, 39 citações potencialmente relevantes foram identificadas, e artigos completos foram obtidos para 38; 24 estudos foram excluídos (Apêndice D), e um total de 15 preencheram os critérios de seleção e foram incluídos nesta revisão sistemática. A Figura 1 apresenta o fluxograma dos estudos incluídos nesta revisão (MOHER et al., 2000), e a Tabela 1 apresenta as características desses estudos.

Dos estudos analisados, todos coorte, dois analisaram DRCT, entre expostos e não expostos; dois, doença renal em qualquer estágio; cinco, taxa de filtração glomerular alterada; dez estudos, microalbuminúria como variável dicotômica; oito, microalbuminúria como variável contínua.

2.3.2 Risco de viés

De acordo com a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão (Tabela 2), observou-se que apenas três estudos (BHATTACHARYA et al., 2013; GORDIN, 2007; SHAMMAS; 2000) apresentaram uma limitação na qualidade metodológica. Avaliando a microalbuminúria como desfecho dicotômico e contínuo, por meio da análise visual, foi vista a assimetria e realizado o *funnel plot* (Apêndice E e F), configurando um viés de publicação.

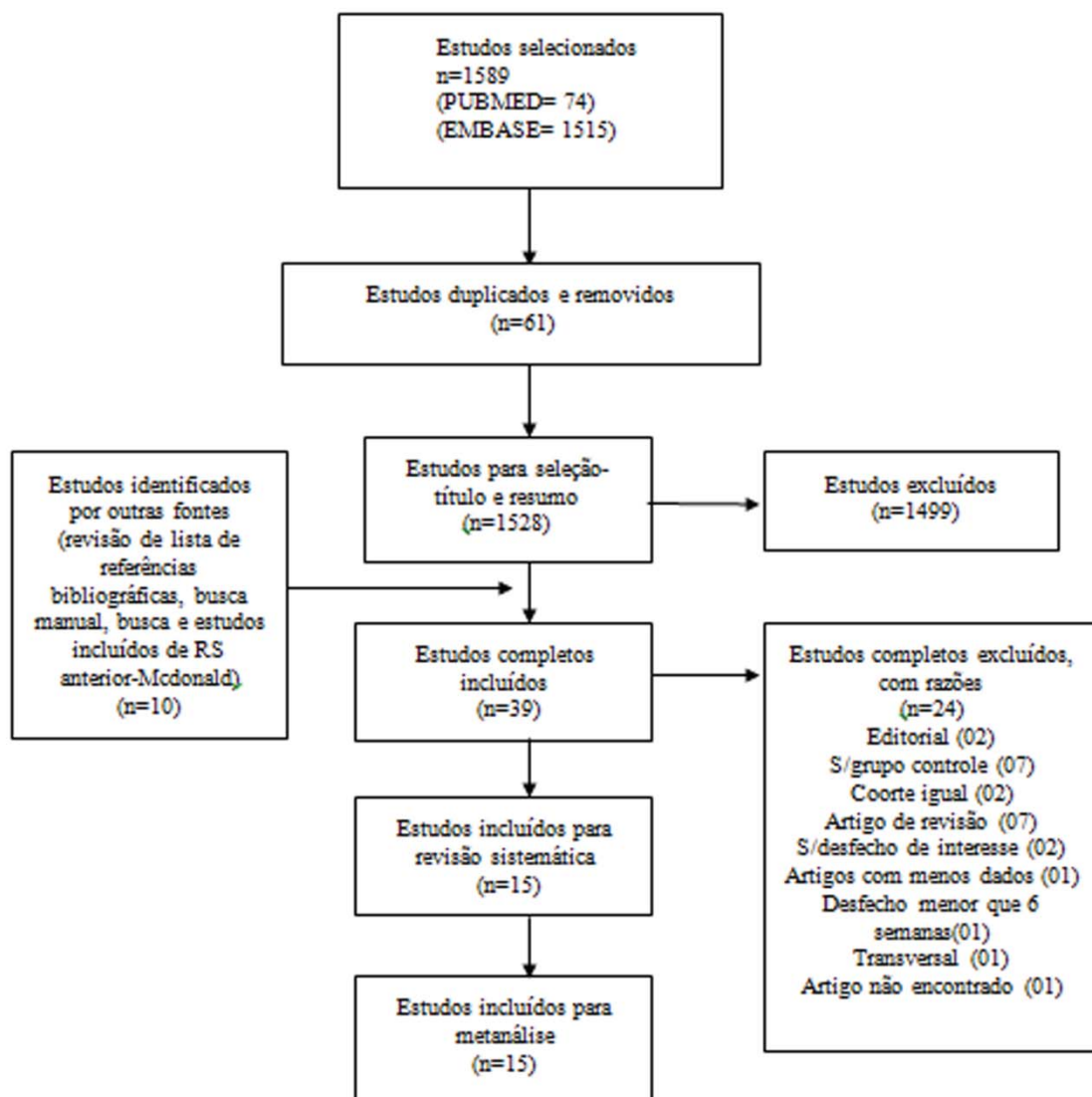


Figura 1 - Fluxograma dos estudos identificados.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos

Estudo	Período	População	Localização	Exposição e sua definição	Nº de mulheres		
					Exposta a Pré-eclâmpsia (n = 39.536)	Não exposta a Pré-eclâmpsia ^a (n = 275.402)	Com PIH ^b (n = 135)
Bar et al. (1999)	Entregas em 1990-1993, f/u 3-5 pós-parto.	Referências de clínicas comunitárias para estudo clínico em razão da alta BP durante a gravidez, para comprovar se há pré-eclâmpsia e alguma gravidez entre o índice de 3-5 y f / u.	Hipertensão na Gravidez Clínica do Centro Médico Rabin, Tel Aviv, Israel.	Pré-eclâmpsia: BP \geq 140/90 mmHg e proteinúria \geq 300 mg/24 h, > 20 sem.	48	44	NA
Bhattacharya et al. (2013)	Entregas antes de 06/1969 f/u, no mínimo um ano após o parto.	As mulheres com pré-eclâmpsia selecionadas a partir do banco de registro de nascimento médico (AMND); não	Mulheres do Grampian, região da Escócia, com hipertensão na gravidez – registro no (AMND).	Pré-eclâmpsia definida de acordo com Davey e MacGillivray – classificação dos distúrbios hipertensivos da	NR	NR	NR

	expostas: selecionadas no mesmo banco de dados.		gestação.				
Gordin et al. (2007)	Entregas em 1988-1996, f/u começou em 1997 (média 11 e pós- parto).	Mulheres com DM1 (incluindo 7 mortes), no único centro obstétrico para DM1, que foram acompanhadas em FinnDiane, um estudo prospectivo multicêntrico nacional das causas de complicações do DM final.	Helsinki University Hospital Central, Helsinki, Finlândia (sem sobreposição com Lampinen et al., 29 que excluiu DM)	Pré-eclâmpsia: DBP \geq 90 ou aumento \geq 15 mmHg durante gestação e proteinúria \geq 0.3 g/24 h, > 20 sem.	43	105	32
Jacquemyn et al. (2004)	Entregas de jan. de 1996 a dez. de 1997, f/u em 2002	Todas as mulheres com HELLP; não expostas: voluntárias saudáveis que tiveram o primeiro filho nascido no	Antwerp University Hospital, Edegem, Bélgica.	Síndrome HELLP: AST > 40 UI/L, LD > 600 UI/L, plaquetas < 1.000 \times 103/ μ L	10	18	NA

PPGEH/UPF Pré-eclâmpsia como fator preditivo de doença renal crônica: revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais

Mannisto et al. (2013)	Entregas 1966 f/u 3-43.6 a.	mesmo período, sem HTN ou outras complicações médicas da gravidez.	Coorte do norte da Finlândia 1966.	Northern Ostrobonia Hospital District.	Pré-eclâmpsia: \geq 145 mmHg sistólica e \geq 95 mmHg diastólica e proteinúria \geq 0.3 g/L.	242	6552	991
Mcdonald et al (2013)	Entregas 1986-1999.	Pacientes com pré-eclâmpsia, do centro médico da Universidade McMaster. Não expostas: mesma região geográfica, emparelhadas por idade materna e idade da criança.		McMaster University Medical Center.	Pré-eclâmpsia: BP \geq 140/90 ou aumento \geq 15 mmHg e \geq 0,3 g/24 h proteinúria ou “2” na vareta > 20 sem.	109	219	
Lampinen et al. (2006)	Entregas em 1996-1998, f/u 5-6 e pós-parto.	Mulheres tratadas para a pré-eclâmpsia bem		Helsinki University Hospital, Helsinki,	A pré-eclâmpsia: código do CID O14.1; pré-eclâmpsia grave:	30 (8 em baixa – proteinúria grupo [$<$ 5 g/dl], 22 em alta [proteinúria	21	NA

	documentada e proteinúria de 24 h.	Finlândia.	gestacional HTN (induzida pela gravidez) com proteinúria significativa (exclui sobreposta pré- eclâmpsia [doença hipertensiva preexistente]).	≥ 5 g/dl).	
Nisell et al. (1995)	Entregas de 1986, f/u em 1993 (7 e pós- parto).	As mulheres com pré-eclâmpsia selecionadas a partir do registro de nascimento médico; não expostas; selecionadas aleatoriamente, entregue no mesmo dia.	Huddinge University Hospital, Huddinge, Suécia.	45 (27 moderadas, 18 severas)	44
North et al. (1996)	Entregas em 1980-1993, f/u 5 (1-17) a pós- parto em mulheres com pré-eclâmpsia, 5	Mulheres Samoans com história de pré- eclâmpsia em sua primeira gravidez,	National Women's Hospital, Auckland, Nova Zelândia.	50	50
			Pré-eclâmpsia: BP $\geq 140/90$ ou aumento ≥ 15 mmHg e proteinúria ≥ 0.3 g/24 h ou vareta	50	NA

	(1-25) a em não expostas.	identificadas na base de dados do hospital.		“2”, > 20 sem.		
Sandvik et al. (2013)	Entregas em 1998-2000 f/u 10 a (9-11).	Mulheres que vivem na área de Bergen, com pré-eclâmpsia em sua primeira gravidez, 1998-2000, identificadas no Registro de População Norueguês.	Hospital Universitário Haukeland, Bergen, Noruega.	Pré-eclâmpsia: aumento da BP após 20 semanas de gestação (\geq 140/90 mmHg) e proteinúria (\geq 0.3 g em uma amostra de urina de 24 horas ou superior na vareta urinária.	89	69
Shahbazian et al., 2011	Entregas 03/2001 a 02/2003, f/u 5.7 (5.2-7.3) a.	Mulheres com pré-eclâmpsia selecionadas a partir do registro de nascimento médico; não expostas; selecionadas aleatoriamente, entregue no mesmo ano e idade da exposta.	Hospital Razi e Emam Khomeini em Ahvaz, Irã.	Pré-eclâmpsia: BP \geq 140/90 mmHg e proteinúria \geq 300 mg/24 h, > 20 sem.	35	35
						NA
						NA

PPGEH/UPF Pré-eclâmpsia como fator preditivo de doença renal crônica: revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais

Shammas e Maayah (2000)	Entregas em 1988, f/u em 1998 (10 a pós-parto).	Os pacientes cujos registros indicavam pré-eclâmpsia ou pediram para voltar para f/u; não expostos: mulheres com gestação única, sem intercorrências, partos vaginais do mesmo hospital.	King Hussein Medical Centre, Amman, Jordânia.	Pré-eclâmpsia: NR	47	46	54
Smith et al. (2009)	Entregas f/u 1 a.	Pacientes com pré-eclâmpsia dos hospitais: Kingston ou Ottawa General. Não expostas: mesmo local, pareadas por paridade, idade materna e raça.	Queen's University e Ottawa, Canadá.	Pré-eclâmpsia: BP \geq 140/90 e proteinúria \geq 0.3 g/24 h ou vareta n° "2".	70	70	NA
Vikse et al. (2008)	Entregas em 1967 a 1991 f/u 26.5 \pm 7.5.	Mulheres que tiveram o primeiro nascimento entre	Noruega	Pré-eclâmpsia: BP \geq 140/90 ou aumento \geq 30 mmHg sistólica	20918	549515	NA

1967 a 1991, do registro médico de nascimentos da Noruega.	e/ou aumento \geq 15 mmHg diastólica e proteinúria \geq 0.3 g/24 h ou \geq varetas nº "1", > 20 sem.			
Wang et al. (2013)	Entregas 1998-2009, f/u 6.3 a (1-11) a.	Mulheres que tiveram o primeiro nascimento entre 1998 a 2009, do Programa de seguro de saúde de Taiwan.	Taiwan	Distúrbios hipertensivos da gravidez: código do CID 9 642.3, 642.4, 642.6, 642.9.
			17998	213397
				8653

Abreviaturas: AST – aspartato aminotransferase; BP – pressão arterial; PAD – pressão arterial diastólica; DM – diabetes mellitus; FinnDiane – The Finnish Diabetic Nephropathy Study; f/u – o acompanhamento; HELLP – hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa de plaquetas; HTN – hipertensão; CID – Classificação Internacional de Doenças; LD – lactato desidrogenase; PIH – hipertensão induzida pela gravidez (sem proteinúria); NA – não aplicável; NR – não relatados; DM1 – diabetes mellitus tipo 1; AMND – Aberdeen maternity and Neonatal Databank.; a – com gestações sem complicações. b – quando um segundo grupo de comparação foi incluído.

Tabela 2 - Qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Estudo	Ano	Critério de seleção				Critério de comparação			Critério de desfecho		
		Representatividade adequada do grupo exposto	Seleção adequada do grupo não exposto	Confiança da Aferição da exposição	Certeza de exclusão de indivíduos com desfecho	Ajustamento para confundidores	Aferição adequada do desfecho	Tempo de <i>follow-up</i> adequado	Perdas		
Bar et al.	1999	★	★	-	★	-	★	★	★	★	
Bhattacharya et al.	2013	★	-	★	-	★	★	★	-	-	
Gordin et al.	2007	-	-	★	-	★	★	★	★	-	
Jacquemyn et al.	2004	★	★	★	-	-	★	★	★	-	
Mannisto et al.	2013	★	★	★	★	★	★	★	★	-	
McDonald et al.	2013	★	★	★	★	★	★	★	★	-	
Lampinen et al.	2006	★	★	★	★	★	★	★	★	-	
Nisell et al.	1995	★	★	★	★	★	★	★	★	-	
North et al.	1996	★	★	★	★	★	★	★	★	-	

Sandvik et al.	2013	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	-
Shahbazian et al.	2011	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Shammas & Maayah	2000	★	★	★	★	★	-	★	★	-	★	-	-	-
Smith et al.	2009	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Vikse et al.	2008	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	-
Wang et al.	2013	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	-

2.3.3 Efeitos da exposição

Doença renal crônica terminal

Dos 15 estudos incluídos, dois avaliaram a DRCT (diálise e/ou transplante) (VIKSE et al., 2008; WANG et al., 2013). No artigo de Vikse et al. (2008), foram considerados, na metanálise, os dados mais ajustados (Tabela 2, Modelo 3) para variáveis em primigestas deste estudo; e no estudo de Wang et al. (2013), foram usados os dados da Tabela 3, Modelo 4. As mulheres expostas a PE apresentaram risco 2,73 vezes de ter DRCT, comparado com as mulheres sem PE. Foi observado risco significativo dessa variável nessa análise [(RR 2.73 IC 95%: 1.88, 3.97; I²: 36%)] (Figura 2).

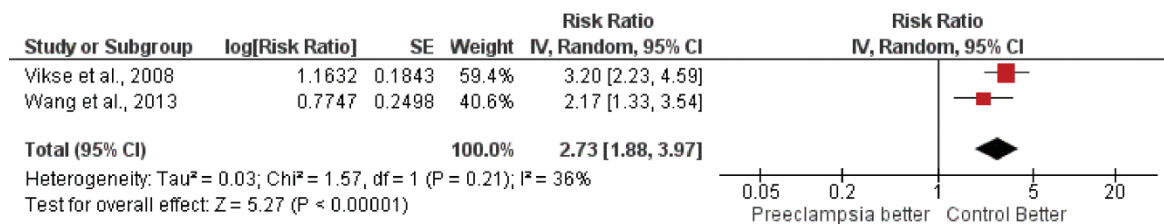


Figura 2 - Comparação da doença renal crônica, grupo exposto *versus* grupo controle, com intervalo de confiança (IC) de 95%.

Para avaliação do RR ajustado, foram extraídos os dados do modelo com maior nível de ajuste entre os apresentados nos estudos originais. O RR foi convertido em logRR e EP de cada artigo por meio do RevMan. No estudo de Wang et al. (2013), consideramos o HR equivalente ao RR, sendo utilizado o logRR como equivalente ao logHR na análise dos dados.

Doença renal crônica em qualquer estágio

Dos 15 estudos incluídos, dois analisaram a DRC em qualquer estágio (BHATTACHARYA et al., 2013; MANNISTO et al., 2013). Observou-se risco limítrofe desta variável [(1.61; IC 95%: 1.02, 2.53; I²: 13%)] (Figura 3).

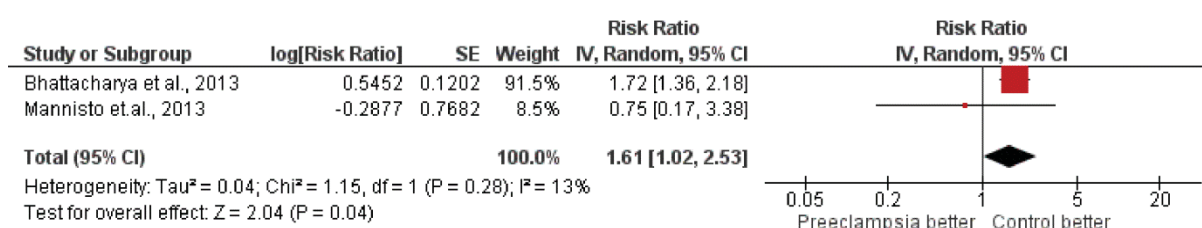


Figura 3 - Comparação da doença renal, em qualquer estágio, entre expostos a PE *versus* não expostos.

No estudo de Bhattacharya et al. (2013), foi usado OR e a porcentagem das não expostas para cálculo do RR, utilizando a fórmula matemática conforme Zhang e Yu (1998), com o logRR convertido no RevMan. No estudo de Mannisto et al. (2013), usamos o HR como RR.

Taxa de filtração glomerular

Foram encontrados cinco estudos que analisaram a TFG estimada (JACQUEMYN et al., 2004; LAMPINEN et al., 2006; MCDONALD et al., 2013; SANDVIK et al., 2013; SHAHBAZIAN et al., 2011). Não houve diferença significativa na taxa de filtração glomerular média dos grupos de expostos a PE e sem PE, com uma diferença média de 2.01 ml/min, [(IC 95%: -0.34, 4,40; I²: 0%)] (Figura 4).

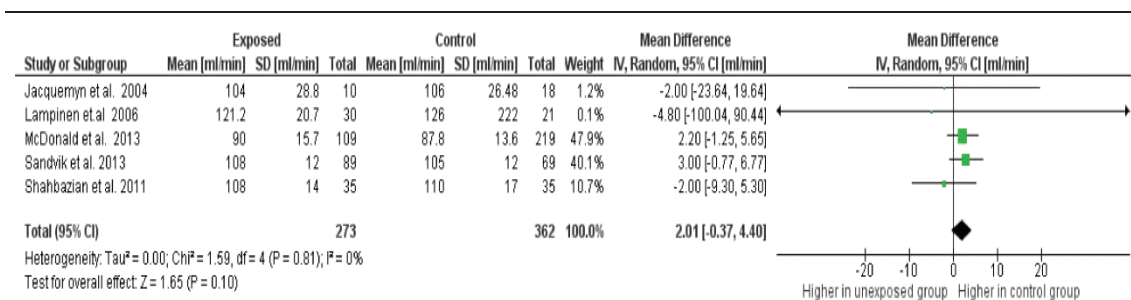


Figura 4 - Taxa de filtração glomerular estimada, expostos *versus* não expostos.

Microalbuminúria variável dicotômica

A microalbuminúria como variável dicotômica foi avaliada em dez estudos, (BAR et al., 1999; GORDIN et al., 2007; LAMPINEN et al., 2006; MCDONALD et al., 2013; NISELL et al., 1995; NORTH et al., 1996; SANDVIK et al., 2013; SHAHBAZIAN et al., 2011; SHAMMAS; MAAYAH, 2000; SMITH et al., 2009). Gestantes expostas a PE mostraram um risco de apresentar microalbuminúria de 3,68 vezes, comparado com as gestantes sem PE, [(RR 3,68, IC 95%: 2.43, 5,58; I²: 8%).

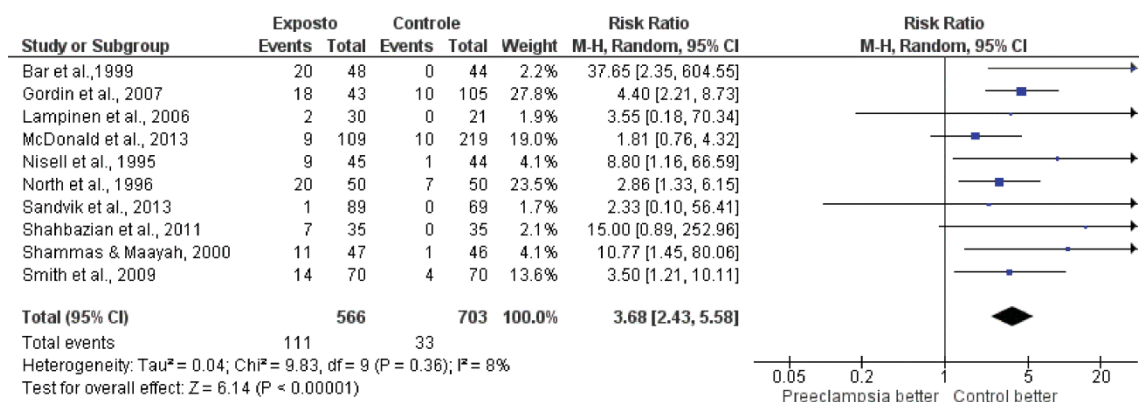


Figura 5 - Microalbuminúria como desfecho dicotômico, expostos *versus* não expostos.

Microalbuminúria variável contínua

Foram incluídos oito estudos com o desfecho microalbuminúria como uma variável contínua (BAR et al., 1999; GORDIN et al., 2007; JACQUEMYN et al., 2004; LAMPINEN et al., 2006; MCDONALD et al., 2013; NORTH et al., 1996; SANDVIK et al., 2013; SMITH et al., 2009). Com diferença média clinicamente significativa, de 2,82 mg/24h, [(IC 95%: 0,83, 4.81; I²: 81%)].

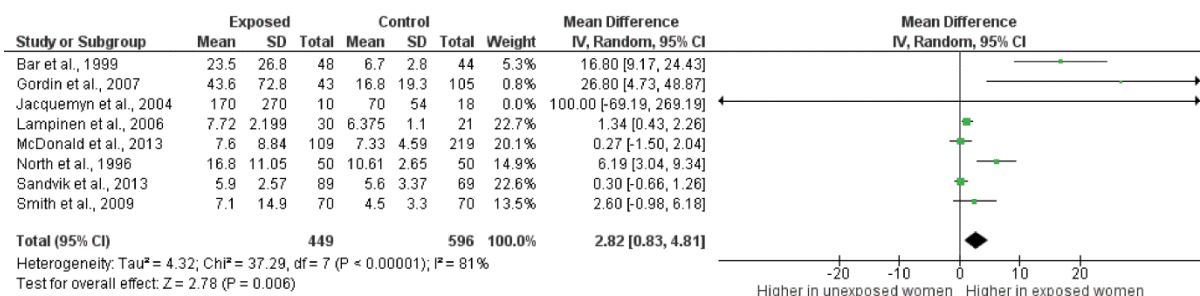


Figura 6 - Microalbuminúria como desfecho contínuo, expostos *versus* não expostos.

Creatinina

A creatinina foi identificada em seis estudos, cinco deles na revisão de McDonald et al. (2010) e um estudo da revisão atual, o artigo de Shahbazian et al. (2011), o qual relata que foi dosada creatinina, porém os dados não foram apresentados.

Concentrações de creatinina sérica não foram significativamente diferentes entre mulheres com e sem história de pré-eclâmpsia (diferença média: 0,3 mol/l [IC 95%, -3,1-2,5]).

Proteinúria

Não foram encontrados estudos que tiveram como desfecho a proteinúria a partir de 2008. Somente um estudo foi encontrado na revisão sistemática anterior (JACQUEMYN et al., 2004), o qual apresentou uma média de proteína total urinária de 36,67+/-53,0 mg/dl nas expostas contra 4,12+/-3,71 mg/dl nas não expostas (p= 0,09).

2.4 Discussão

2.4.1 Resumo das evidências

Este estudo incluiu 15 estudos de coorte que evidenciaram a relação de PE com DRC. Dois desses estudos foram metanalizados para DRCT (VIKSE et al., 2008; WANG et al., 2013), sendo o primeiro já reportado na revisão anterior (MCDONALD et al., 2010), mas que, por falta de outros estudos com a mesma metodologia, não foi incluído naquela revisão. Vikse et al. (2008), cujos dados de apuração da exposição e

desfecho foram coletados através de registro médico de nascimentos (Noruega) e registro vinculado para o desfecho, sem medida direta onde não existiam dados sobre o tabagismo ou obesidade da coorte, potenciais variáveis de confusão. E no estudo de Wang et al. (2013), a avaliação de dados foi realizada através de documentos de reivindicação de seguro (Taiwan). Ocorreu, nos dois estudos, um risco de dados incompletos, pois foram usados registros no primeiro estudo, e, no segundo, dados de faturamento para seguro.

Os riscos para DRCT nesses estudos diminuem após o ajuste para hipertensão e diabetes, mas o ajuste torna o efeito mais fiel, sendo o resultado um risco importante. E se considerarmos o grande número de mulheres com diagnóstico de transtornos hipertensivos da gravidez a cada ano, a contribuição para a DRCT pode ser substancial, pois a PE afeta cerca de 6 a 8% das gestações. Em um mundo com mais de 132 milhões de nascimentos por ano, isso equivaleria a dizer que 8-10.000.000 de mulheres experimentam esses transtornos todos os anos, e se 2,73 é o risco de desenvolver DRCT, este número torna-se expressivo.

A DRC, em princípio, tem significância limítrofe, e maior peso (91,5%) atribuído a artigo publicado como *abstract*, com potenciais limitações metodológicas. O artigo de Mannisto et al. (2013) tem uma amostra pequena, com melhor descrição metodológica, e não mostrou significância por apresentar poder inadequado, com IC muito amplo (0,17-3,38).

A TFG não apresentou risco significativo, mas isto tem pouca relevância, pois, num primeiro estágio de DRC, temos microalbuminúria e pode estar marcando hiperfiltração, como para doença renal secundária ao diabetes (SPAAN et al., 2012). Um estudo do mesmo autor (SPAAN et al., 2010) mostrou uma alteração da TFG em mulheres de meia idade pós-PE, independentemente da perda de filtração glomerular com a idade, mas o tempo pós-PE foi maior que os nossos estudos, que avaliaram tempo máximo de 11 anos pós-PE, podendo ser o tempo de seguimento a explicação para a

alteração da TFG não ter tido um risco significativo. Estimativas da TFG podem estar sujeitas a viés de classificação incorreta. A equação MDRD subestima a TFG, e a equação de Cockcroft-Gault superestima a TFG em > 60 ml/min/1,73 m em indivíduos saudáveis, e ambas as equações superestimam a TFG em >60 ml/min/1,73 m em pessoas com massa muscular reduzida (LIN et al., 2003).

A microalbuminúria é um risco importante, como já visto na revisão anterior (MCDONALD, 2008). Foram analisados dados brutos, como desfechos dicotômicos RR 3.68 (2.43, 5.58). Possivelmente, dados ajustados diminuiriam a força de associação, entretanto a força de associação encontrada neste estudo é grande, sugerindo que há real associação. Na análise visual de viés de publicação, foi vista assimetria no *funnel plot* (figura suplementar, Apêndice E), com quatro artigos pequenos podendo ser considerados *outliers*. Mesmo assim, os maiores estudos, individualmente, possuem significância clínica e estatística, sugerindo efeito, o de Gordin et al. (2007), com RR 4.4; North et al. (1996), com RR 2.86; e de Smith et al. (2009), com RR 3.5. O viés de publicação, provavelmente, deve estar levemente superestimando a associação.

Não foram encontrados estudos com o desfecho de creatinina e proteinúria. Nesta revisão, somente um artigo dosou creatinina (SANDVIK et al., 2013), mas ele não apresentava os dados no artigo. Segundo a revisão anterior, não foram encontradas alterações significativas nas análises dos estudos incluídos para esses desfechos.

2.4.2 Limitações do estudo

Apesar da estratégia de busca abrangente, poucos estudos preencheram os critérios de inclusão. Dos 15 estudos incluídos nesta revisão, ocorreram limitações quanto à qualidade metodológica. Como para DRCT os estudos metanalisados utilizaram os códigos de diagnóstico de um grande banco de dados (WANG et al., 2013), eles não podiam controlar para doença renal desconhecida e história familiar de doença renal terminal.

Além disso, em pacientes com comprometimento leve da função renal, a creatinina sérica pode diminuir durante a gravidez, resultando um mascaramento de DRC (PODYMOW et al., 2010). No artigo de Vikse et al. (2008), não houve ajuste para tabagismo e obesidade.

Para microalbuminúria, as limitações dos estudos são inerentes ao método de metanálise, incluindo o viés de publicação e o pequeno tamanho da amostra, mesmo depois de vários estudos incluídos para este desfecho.

Também não foi possível extrair os dados de Sandvik et al. (2013) por falta de acesso na íntegra.

2.4.3 Comparação com outros estudos

Recentemente foi publicada uma revisão sistemática envolvendo a PE e evolução para DRC de altíssima qualidade em relação à seleção e busca, porém limitou-se a estudos pequenos, com desfecho significativo só para microalbuminúria (MCDONALD et al., 2010). O nosso estudo é a primeira metanálise a considerar DRC tanto em termos de doença renal crônica, em qualquer estágio, e DRCT, desfechos que não foram analisados na revisão anterior por falta de estudos. Nestes a associação de PE e DRCT manteve-se estatisticamente significativa após o ajuste para possíveis fatores de confusão e após a exclusão das mulheres que tinham recebido um diagnóstico de diabetes mellitus, doença renal, hipertensão arterial ou doença reumática antes da gestação.

Um estudo muito semelhante, de 13.633 mulheres com história de gravidez hipertensiva, encontrou um risco dez vezes maior de doença renal terminal, quando comparadas às mulheres com gestações únicas normotensas (WU et al., 2014).

2.5 Conclusão

Os dados analisados nesta revisão mostraram que o risco de doença renal em estágio final é maior em mulheres que tiveram PE prévia.

Grandes amostras são necessárias para encontrar pequenas diferenças entre grupos heterogêneos. Embora continue a ser um tanto obscura, a maioria dos estudos parece apoiar uma associação entre transtornos hipertensivos da gravidez e microalbuminúria no futuro. Se a microalbuminúria após a gravidez hipertensiva é associada ao risco futuro de DRC e DRCT, é uma questão que deve ser adequadamente investigada. Ele pode ser extrapolado a partir de evidências ligando microalbuminúria com posterior DRC em outras doenças renais, como a nefropatia diabética, o que obviamente é uma doença sistêmica progressiva e não um defeito renal fixo.

Com estudos menores, como o de Bar et al. (1999), mostrando microalbuminúria quase imediatamente depois de uma gravidez hipertensiva, bem como muitos anos mais tarde, é possível afirmar que a gravidez hipertensiva provoque um defeito renal fixo que pode ou não evoluir para DRC ou doença renal terminal, uma vez que os dados de base não estão sempre disponíveis e são, muitas vezes, incompletos; é igualmente possível que a microalbuminúria possa ter estado presente antes da gravidez e tenha aumentado o risco de gravidez hipertensiva.

Em ambos os casos, a identificação de microalbuminúria aumenta o risco de um paciente para uma doença cardiovascular futura e, portanto, devem ser identificados e geridos de forma adequada. Independentemente de saber se a gravidez hipertensiva é a “galinha” ou o “ovo” da microalbuminúria, a fim de entender se a hipertensão durante a gravidez aumenta o risco de DRC, devemos progredir em busca de fatores de risco, como microalbuminúria, e examinar DRC e risco de doença renal terminal diretamente.

Mesmo se os transtornos da gravidez com hipertensão conferirem um risco de, no futuro, estas pacientes expostas a PE desenvolverem DRC e DRCT, o resultado será visto apenas anos depois do insulto. No momento em que for diagnosticada a DRC e a

DRCT, uma história de gravidez com PE pode ter sido esquecida ou perdida em um rol de outros fatores de risco para DRC, como tabagismo, diabetes, hipertensão crônica, obesidade e doença vascular periférica.

Se a hipertensão durante a gravidez aumenta o risco de DRC no futuro, mesmo que em uma pequena margem, a carga global da doença renal na população pode ser considerável, devido ao volume de pacientes “expostos” a cada ano. Isso está acontecendo em um momento em que outros fatores de risco para doença renal, tais como diabetes e obesidade, estão aumentando. A relação entre PE e futuro risco de DRC e DRCT é, portanto, altamente relevante, sendo possível ajudar a prevenir o futuro de morbimortalidade desta doença com aumento da vigilância e intervenção precoce em pessoas em risco.

Futuras perspectivas: há alguns pontos a serem esclarecidos, e devemos explorar se as alterações encontradas pós-PE são apenas um marcador de risco ou um fator de risco potencialmente modificável para DRC, em especial nas gestações pré-termo precoce e com recém-nascidos de baixo peso.

Referências

BAR, J. et al. Microalbuminuria after pregnancy complicated by pre-eclampsia. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 14, n. 5, p. 1129-1132, 1999.

BELLAMY, L. et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, v. 335, n. 7627, p. 974-986, 2007.

BHATTACHARYA, S. et al. Are women with gestational hypertension or pre-eclampsia at an increased long term risk of kidney function impairment? *Pregnancy Hypertns*, v. 2 (supl.3), 2012.

BOCCHI, E. A. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica – 2012. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 98, n. 1 (supl. 1), p. 1-33, 2012.

CORESH, J. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*, v. 298, n. 17, 2038-2047, 2007.

DULEY, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in Perinatology*, v. 33, n. 3, p. 130-137, 2009.

ELOSHA, E; NZERUE, C; FAULKNER, M. Preeclampsia 2012. *Journal of Pregnancy*, 2012. Disponível em <<http://www.hindawi.com/journals/jp/2012/586578/>>. Acesso em: 4 jul. 2013.

GO, A. S; MOZAFFARIAN, D.; ROGER, V. L. et al. Heart disease and stroke statistics 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. v. 127, n. 1, p. e6-e245, 2013.

GORDIN, D. et al. Pre-eclampsia but not pregnancy-induced hypertension is a risk factor for diabetic nephropathy in type 1 diabetic women. *Diabetologia*, v. 30, n. 3, p. 516-522, 2007.

HIGGINS, J. P. T; GREEN, S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Oxford, UK: The Cochrane Collaboration, 2008.

JACQUEMYN, Y. L. et al. Long-term renal function after HELLP syndrome. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, v. 57, n. 2, p. 117-120, 2004.

LAMPINEN, K. H. et al. Renal and vascular function in women with previous preeclampsia: a comparison of low- and high-degree proteinuria. *Kidney International*, v. 70, n. 10, p. 1818-1822, 2006.

LIN, J. et al. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 14, n. 10, p. 2573-2580, 2003.

MANNISTO, T. et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation*, v. 127, n. 6, p. 681-690, 2013.

MCDONALD, S. D. et al. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and metaanalyses. *American Heart Journal*, v. 156, n. 5, p. 918-930, 2008.

MCDONALD, S. D. et al. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 55, n. 6, p. 1026-1039, 2010.

MCDONALD, S. D. et al. Measures of cardiovascular risk and subclinical atherosclerosis in a cohort of women with a remote history of preeclampsia. *Atherosclerosis*, v. 229, p. 234-239, 2013.

MOHER, D. et al. Reprint-preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Physical Therapy*, v. 89, n. 9, p. 873-880, 2009.

MOSCA, L. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women –2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*, v. 123, n. 11, 1243-1262, 2011.

NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy the management of hypertensive disorders during pregnancy, v. CG107. London: *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, 2010. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/guidance/cg107/resources/cg107-hypertension-in-pregnancy-full-guideline>>. Acesso em: 10 out. 2014.

NISELL, H. et al. Blood pressure and renal function seven years after pregnancy complicated by hypertension. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*, v. 102, n. 11, p.876-881, 1995.

NORTH, R. A. et al. What happens to women with preeclampsia?: microalbuminuria and hypertension following preeclampsia. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 36, n. 3, p. 233-238, 1996.

PODYMOW, T.; AUGUST, P.; AKBARI, A. Management of renal disease in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology Clinics of North America*, v. 37, n. 2, p. 195-210, 2010.

SANDVIK, M. K. et al. Preeclampsia and prevalence of microalbuminuria 10 years later. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 8, n. 7, p. 1126-1134, 2013.

SCOTT, N. S.; FACC, M. D. Hypertensive pregnancy, menopausal symptoms, and heart disease: a motley crew of characters. *Menopause*, v. 20, n. 10, p. 993-994, 2013.

SHAHBAZIAN N. et al. Hypertension and microalbuminuria 5 years after pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, v. 5, n. 5, p. 324-327, 2011.

SHAMMAS, A. G.; MAAYAH J. F. Hypertension and its relation to renal function 10 years after pregnancy complicated by pre-eclampsia and pregnancy induced hypertension. *Saudi Med J*, v. 21, n. 2, p. 190-192, 2000.

SMITH G. N. A history of preeclampsia identifies women who have underlying cardiovascular risk factors. *American Journal of Obstetrics e Gynecology*, v. 200, n. 1, p. 58.e1-8, 2009.

SPAAN, J. J. et al. Reduced renal function after preeclampsia does not result from accelerated age-dependent renal function loss. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, v. 89, n. 9, p. 1202-1205, 2010.

SPAAN, J.; PEETERS, L. The prevalence of microalbuminuria following preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, v. 2, n. 3, p. 258-259, 2012.

STROUP, D. F. et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA*, v. 283, n. 15, p. 2008-2012, 2000.

VIKSE, B. E. et al. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 359, n. 8, p. 800-809, 2008.

WANG, I. K. et al. Association between hypertensive disorders during pregnancy and end-stage renal disease: a population-based study. *Canadian Medical Association Journal*, v. 185, n. 3, p. 207-213, 2013.

WELLS, G. A. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses, 2000. Disponível em: <http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford>. Acesso em: 25 abr. 2014.

WU, C. C. et al. End-stage renal disease after hypertensive disorders in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, v. 210, n. 2, p. 147-e1-8, 2014.

ZHANG, J., YU, K. F. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAM*, v. 280, n. 19, p.1690-1691, 1998.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DRCT pode ser uma patologia devastadora para os pacientes e para a sociedade. Ela marcadamente reduz a qualidade de vida, diminui a esperança de vida e é muito dispendiosa. Ainda há alguns pontos a esclarecer, não está claro se as síndromes hipertensivas na gravidez podem causar DRCT ou marcar um risco para essa patologia no futuro. Para determinar a relação causal, estudos prospectivos de longo prazo bem delineados, com dados claros e abrangentes, já na base da paciente com risco para PE, devem ser realizados. No entanto, a associação observada em nossa revisão indica que os pacientes que desenvolvem a doença hipertensiva na gravidez PE devem ser rastreados para DRC.

As síndromes hipertensivas na gravidez fornecem uma oportunidade única para os médicos detectarem DRC precoce, o que levaria a tratamentos eficazes e instituídos em um tempo hábil, dificultando a progressão da DRC e, eventualmente, prevenindo e retardando a mesma.

A gestão integral e modelos de cuidados interdisciplinares já mostraram eficácia na gestão da doença crônica. Prestadores de cuidados de saúde primários e os formuladores de políticas precisam ter o olhar em modelos de atenção que identificam marcadores para doenças futuras e capacitar as mulheres para fazerem alterações para sua própria saúde – mudança de estilo de vida: controle do peso, atividade física regular-, redução da ingestão de sódio, evitar álcool, tabagismo e dislipidemia – e, em longo prazo, de seus filhos. Cabe a nós olharmos para os modelos atuais de cuidados e defender melhor o acesso a programas de prevenção que visam o acompanhamento pós-parto dessas mulheres com PE em nossas comunidades.

A capacidade de identificar e modificar o risco em até duas gerações não deve ser ignorada.

Após a gravidez, o controle regular (anual) de vigilância da pressão arterial, nível de microalbuminúria, painel de glicose e de lipídios em jejum, e tratamento de acordo com as diretrizes nacionais para prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres devem ser implementados, juntamente com a prevenção primária, concentrando-se em modificações de estilo de vida (tabagismo, dieta saudável, exercício e perda de peso), a fim de otimizar a saúde cardiovascular materna.

REFERÊNCIAS

ARMSTRONG, T.; BONITA, R. Capacity building for an integrated non-communicable disease risk factor surveillance system in developing countries. *Ethnicity and Disease*, v. 13, suppl. 2, p. S13-18, 2003.

ATKINS, R. C. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney International*, v. 67, suppl. 94, p. 14-18, 2005.

BAUER, E. U. et al. Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *The Lancet*, v. 384, n. 9937, p. 45-52, 2014.

CLIFTON, V. L. et al. Review: the feto-placental unit, pregnancy pathology and impact on long term maternal health. *Placenta*, v. 33, s-n, p. S37-S41, 2012.

CORESH, J. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*, v. 298, n. 17, p. 2038-2047, 2007.

ELOSHA, E; NZERUE, C; FAULKNER, M. Preeclampsia. *Journal of Pregnancy*, 2012. Disponível em: <www.hindawi.com/journals/jp/2012/586578/>. Acesso em: 4 jul. 2013.

GAROVIC, D. V.; ASAD, A. R. Hypertension during pregnancy increases risk of end-stage renal disease. *Evidence-Based Nursing*, v. 17, s-n, p. 35-36, 2014.

GO, A. S. et al. Heart disease and stroke statistics 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, v. 127, n. 1, p. e6-e245, 2013.

GOULART, F. A. A. Doenças crônicas não transmissíveis: estratégias de controle e desafios para o sistema de saúde. Brasília: OPAS, 2011. Disponível em: <http://opsredes.org/site.2012.wp-content/uploads/2012/06.condicoes_crônicas_flavio1.pdf> .Acesso em: Jul. 2014.

HIGGINS, J. P. T; GREEN, S. (Ed.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated march 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <<http://www.cochrane-handbook.org>>. Acesso em: 24 jul. 2013.

HUI, D. et al. Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth: a systematic review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 34, n. 2, p. 142-153, 2012.

KUEHLEIM, T. et al. Quarternary prevention a tark of the general practitioner primary care, v. 10, n. 18, p. 350, 2010.

LESSA, I. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: um desafio para a complexa tarefa da vigilância. *Revista Ciência e Saúde Coletiva*, v. 9, n. 4, p. 931-943, 2004b.

MENDES, E. V. O cuidado das condições crônicas na atenção primária à saúde: o imperativo de consolidação da Estratégia Saúde da Família. Brasília. OPAS, Brasil, 2012. Disponível em: <bvsms.saude.gov.br/bus/publicações/cuidados_condicoes_primaria_saude.pdf>. Acesso em: Dez., 2014.

RAMMA, W.; AHMED, A. Is inflammation the cause of pre-eclampsia? *Biochemical Society Transactions*, v. 39, n. 6, p. 1619-1627, 2011.

SESSO, R. C. C. et al. Diálise crônica no Brasil – Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2011. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 34, n. 3, p. 272-277, 2012.

SCHIMIDT, M. I. et al. Chronic non communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *The Lancet*, v. 377, n. 9781, p. 1949-1961, 2011.

SCOTT, N. S.; FACC, M. D. Hypertensive pregnancy, menopausal symptoms, and heart disease: a motley crew of characters. *Menopause*, v. 20, n. 10, p.993-994, 2013.

STEINBERG, G.; KHANKIN, E. V.;KARUMANCHI, A. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thombosis Research*, v. 123, n. 2, p. 93-99, 2009.

VENKATESHA, S. et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature Medicine*, v. 12, n. 6, p. 642-649, 2006.

ANEXOS

Anexo A. Comprovante de submissão

← → C manuscripts.jama.com/cgi-bin/main/plex?form_type=status_details&j_id=30&ms_id=112245&ms_rev_no=0&ms_id_key=ftdYblcpJYAGmzSurdTihow ☆

Detailed Status Information

Manuscript #	JAMA15-1739
Current Revision #	0
Submission Date	02-27-2015 20:12
Current Stage	In Quality Control
Title	Pre-eclampsia as a predictor of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies
Manuscript Type	Original Investigation: Meta-analysis
Theme Issue	N/A
Corresponding Author	Fabiane Fogaça (Universidade de Passo Fundo)
Coauthors	Fabiane Fogaça (corr_auth) , Sheila Cristina Cecagno-Zanini , Maicon Falavigna , Carlos Poli de Figueiredo , Marlene Doring
Abstract	<p>Importance: Preeclampsia is the main cause of maternal and perinatal illness. Recent data from the literature show that preeclampsia is not just an obstetric condition ending at birth, and may be a risk factor for cardiovascular and renal diseases in the long term. Objective: To evaluate the relationship between preeclampsia and subsequent kidney disease through a systematic review of the literature. Data Sources: Search of the MEDLINE (via PubMed) and EMBASE databases, conducted in July and October 2014 respectively, without language restrictions. Study Selection: Cohort and case-control studies that examined renal outcomes, including microalbuminuria, proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate, and end-stage renal disease, more than 6 weeks after childbirth in women who had preeclampsia compared to women without preeclampsia. Data Extraction and Synthesis: Two reviewers extracted the data independently. A random effects model was used for meta-analysis. Main Outcomes and Measures: Chronic kidney disease (end-stage or any stage), altered glomerular filtration rate, microalbuminuria, or proteinuria at follow-up. Results: Of the 1,538 studies identified, 15 met eligibility criteria, including a total of 275,621 unexposed and 39,646 exposed individuals. The outcomes significantly associated with preeclampsia were: end-stage renal disease (RR 2.73, 95% CI 1.88 to 3.97, I² 36%); renal disease at any stage (RR 1.61, 95% CI 1.01 to 2.53, I² 13%); altered glomerular filtration rate as continuous variable (mean difference 2.01, 95% CI -0.37 to 4.40, I² 0%); proteinuria as dichotomous variable (RR 3.68, 95% CI 2.43 to 5.58, I² 8%); and proteinuria as continuous variable (mean difference 2.82, 95% CI 0.83 to 4.81, I² 81%). Conclusions and Relevance: Although the effect of preeclampsia as a risk factor for chronic kidney disease is small, all evidence demonstrates a favorable effect of non-exposure to this complication. If hypertension during pregnancy increases risk of future chronic kidney disease even by a small margin, it may represent a considerable contributor to the global burden of renal disease, due to the volume of women exposed each year. The relationship between preeclampsia and future risk of renal disease is therefore highly relevant, and increased surveillance and early intervention in women at risk may help reduce morbidity and mortality.</p>
JAMA Network Referral	No
Reviewing Editor	N/A
Conflicts of Interest	No
Coauthor Notification	Yes

APÊNDICES

Apêndice A. Estratégia de Busca realizada no PubMed

Estratégia de busca utilizada no Pubmed

#1 "Pre-Eclampsia"[Mesh]OR "Pre Eclampsia" OR "EPH Complex" OR "EPH Ges-tosis" OR "EPH Toxemias" OR "EPH Toxemia" OR "Toxemia, EPH" OR "To-xemias, EPH" OR "Gestosis, EPH" OR "Toxemia Of Pregnancy" OR "Pree-clampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Protei-nuria-Edema-Hypertension" OR "Proteinuria Edema Hypertension Gestosis" OR "Toxemias, Pregnancy" OR "Preeclampsia/Eclampsia 1" OR "Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Ges-tosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis"

#2 "Kidney Diseases"[Mesh] or "Kidney Diseases" or "Disease, Kidney" or "Diseases, Kidney" or "Kidney Disease"

#3 (Epidemiologic studies/) OR (Exp case control studies/) OR (Exp cohort studies/) OR (Case control.tw.) OR ((cohort adj (study or studies)).tw.) OR (Cohort analy\$.tw.) OR ((Follow up adj (study or studies)).tw.) OR ((observational adj (study or studies)).tw.) OR (Longitudinal.tw.) OR (Retrospective.tw.)

#5 #1 AND #2 AND #3

Apêndice B. Estratégia de busca realizada no EMBASE

Estratégia de busca realizada no EMBASE

1 Pre-Eclampsia/
2 (preeclamp: or pre-eclamp: or toxemi:).mp.
3 albumin:.mp.
4 albumin:adjcreatin:.mp.
5 albuminuria/
6 microalbumin:.mp.
7 kidney diseases/ or anuria/ or diabetic nephropathies/ or hepatorenal
syndrome/ or hydronephrosis/ or hypertension, renal/ or kidney cortex
necrosis/ or kidney diseases, cystic/ or kidney papillary necrosis/ or
nephritis/ or nephrocalcinosis/ or nephrolithiasis/ or nephrosclerosis/ or
nephrosis/ or perinephritis/ or renal artery obstruction/ or renal
insufficiency/ or uremia/
8 kidney:.mp.
9 renal:.mp.
10 proteinuria/
11 proteinuri:.mp.
12 or/1-2
13 or/3-11
14 and 13
15 limit 14 to humans
16 cohort studies/ or longitudinal studies/ or follow-up studies/ or prospective
studies/
17 case-control studies/ or retrospective studies/
18 exp disease progression/
19 morbidity/ or incidence/ or prevalence/
20 survival analysis/ or disease-free survival/
21 natural history.mp.
22 prognosis/ or disease-free survival/
23 mortality/ or cause of death/ or fatal outcome/ or survival rate/
24 or/16-23
25 15 and 24
26 from 25 keep 1-591

Apêndice C. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Viés de seleção /Processo Amostragem Avaliação de Resultados Potenciais variáveis de confusão que tiveram

Estudo	Seleção de Coorte	Seleção de Coorte não exposta	Apuração da Exposição	Demonstração dos resultados não estavam presentes no início da gravidez	Sistemática avaliação de doença renal	Integralidade de f/u	Exclusões	Pareamento	Sem diferença estatística entre grupos ^b	Diferença significativa e não ajustada	Diferença significativa ajustada
Bar et al., ²⁷ 1999	Referência hipertensão na gravidez clínica	Principalmente o pessoal do hospital, gestações sem complicações durante o mesmo período	NR	Declarado HTN e proteinúria após 20 semanas	Medição direta	48/50 expostas, 44/50 não expostas; global f/u = 88%	HTN crônica, doença renal, antes da visita clínica durante a gravidez	NA	Idade, paridade	NA	NA
Bhattacharya et al., 2013	Mulheres pré-eclâmpsia (AMND) de um hospital universitário	Mesmo banco (AMND) das expostas	Banco de registros de nascimentos médicos	NR	Registro Banco de dados	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gordin et al., ²⁶ 2007	T1DM seguimento	T1DM da mesma	Registros médicos	Excluídos HTN ou	Medição direta	196/429 aceitou f/u	HTN ou proteinúria	NA	NA	DBP, anti-HTN	Idade, IMC, f/u,

o no centro só obstrico para T1DM e em FinnDiane	comunida de, como exposto	proteinúria < 20 sem.	(7) mulheres que morreram foram incluídas, 26 não poderia ser seguido); 11 e f/u depois de 180/422 (43%)	ia < 20 sem.	tratamento, HDL, triacilglicer ol, CHD (MI, ignorar a operação, diagnóstica, encontrand o na angiografia, teste ergométric o positivo)	fumando, duração do DM, média de HbA1c medido durante todos os 3 trimestres
Jacquemy n et al., 2004	Todos os arquivos com HELLP de um hospital universitár io	Voluntário Arquivo NR	Medida direta	NA	Idade, IMC, HTN em f/u	
Mannisto et.al., 2013	Mulheres com distúrbios hipertensi vos da gestação de duas províncias do	Cartão da gestante e questioná rios	Registros: 1967-2000 restituição especial o direito registro; 1972-2008 registro hospitalar;	741 : 1554sem dados, 11 óbito no 1 ano de f/u 163 gestação múltiplas	IMC/esta do sócio econômico	Idade/visi tas de pré-natal, tabagismo

McDonald et al., 2013	noroeste da Finlândia.	Mulheres com pré-eclâmpsia no hospital universitário	Mesma região geográfica dos expostos	Registros médicos	Declarado HTN e proteinúria após 20 semanas	1962-2006 registro populacional e registro das causas de óbito	Medição direta	f/u=22% 110/501 391/501 não retornaram convite = 78%	Hipertensão após prévio ou conhecido de 20 semanas de gravidez, hipertensão crônica, CVD, doenças crônicas (hipo/hiper tireoidismo, doença renal, malignidade, incapaz de assinar o consenti	Pela idade materna e idade da criança	Idade, história de tabagismo familiar, com história de hipertensão	Hipertensão crônica, uso de IECA, medicamentos antiplaquetários, terapia de reposição hormonal	NA
-----------------------	------------------------	--	--------------------------------------	-------------------	---	--	----------------	--	--	---------------------------------------	--	--	----

Lampinen et al., ²⁹ 2006	Mulheres com pré-eclâmpsia grave no hospital universitário	Selecionadas aleatoriamente em mulheres com uma gravidez normal sem complicações durante o mesmo período	Arquivo de hospital	Excluída pré-eclâmpsia sobreposta (desordem de hipertensão preexistente)	Medida direta	21/83 se recusou, 32/83 não atingido; f/u = 64%	Doença concomitante, por exemplo, HTN crônica, doença renal, distúrbios de coagulação, DM ou GDM no tempo de gravidez	NA	NA	Fumo, idade, IMC,	NA
-------------------------------------	--	--	---------------------	--	---------------	---	---	----	----	-------------------	----

Nisell et al., ³⁰ 1995	Todas as mulheres com pré-eclâmpsia em um hospital universitário	Aleatoriamente selecionadas de mulheres que foram entregues no mesmo dia como expostas, implícita da mesma comunidade de	Registros médicos	Afirmou normal BP e ausência de proteinúria até 20 sem. em todas as mulheres	Direta medida	10 pré-eclâmpsias mudaram-se da região, 40 se recusou a participar, f/u de 94/144 (65%)	Doença crônica de CV, renal, ou doenças endócrinas ológicas ao tempo de gravidez	NA	Idade, IMC em f/u	NA	NA
North et al., ³¹ 1996	Mulheres Samoan, com pré-eclâmpsia durante a gravidez primeiro identificadas no banco de dados do hospital	Da mesma comunidade, expostas (normais) mulheres primíparas aleatoriamente selecionadas do mesmo banco de dados, pareado por e entregue e idade;	Registros médicos	Afirmou proteinúria após 20 sem., também, BP na gravidez índice antes 20 sem. foi normal (115 ± 10/70 ± 8 mm Hg em pré-eclâmpsia vs 111 ±	Medida direta	111 pré-eclâmpsias não alcançadas, 20 recusadas, 50/181 acordados; em não impressos, 101 não chegou, 10 recusadas, 50/101 acordados; global f/u	NR	Idade, e ano de entrega	IMC, soro frutose na (nível de glicose média durante a anterior sem. 2-3)	Relação cintura-quadril; Estado 10/20 mulheres com história de pré-eclâmpsia, que tinham microalbuminúria tinham HTN, Considerando do que 0/9 mulheres	NA

com gestações sem complicações, que tinham microalbuminúria tinham HTN

(50 + 50) / (181 + 101) = 35%

11/71 ± 8 mm Hg em não expostos)

mais não alcançado, inquérito domiciliar assim no sul de Auckland em 1992 de 16 ruas com maior concentração de primíparas Samoans 20-35 e sem pré-eclâmpsia e DM não atualment e grávida

Sandvik et al., 2013	Mulheres com pré-eclâmpsia residentes em Bergam	Da mesma comunidade das expostas	Registro médico	Declarado HTN e proteinúria após 20 semanas	Medida direta	Expostas 182/89 49% não expostas 180/69 38%	Diabetes doença; reumática hipertensão e doença renal antes da	Idade/Ano do primeiro nascimento e municipalidade	Idade/PE só/IMC/rasão cintura quadril /nº de gestações/atividade física
----------------------	---	----------------------------------	-----------------	---	---------------	---	--	---	---

Shahbazian et al., 2011	Mulheres com pré-eclâmpsia de dois hospitais de Ahvaz	Não expostas do mesmo local	Registro médico	Declarado HTN e proteinúria após 20 semanas	Medida direta	Sim	Não	Sim ano de entrega/ida de	semanal/t abagismo/nível educacion al,	Hipertensã o f/u
Shammas & Maayah, 2000	Mulheres com pré-eclâmpsia que entregue em um centro médico	Mulheres com parto vaginal primigesta sem intercorrê ncias durante há mesma ano como mulheres com pré-eclâmpsia	Registros médicos	NR	Medida direta	NR	Doença Renal crônica, endócrin a ou doença CV	NA	Idade, paridade, peso relata do apenas como média com nenhum DP, então não posso calcular p	NA
Smith et al., 2009	Mulheres com pré-eclâmpsia de dois hospitais de Ottawa Canadá	Mesmo local das expostas	Medida direta	Pré-eclâmpsia: BP $\geq 140/90$ e proteinúria ≥ 0.3 g/24 h ou vareta n° “2”.	Medida direta	Pré-eclâmpsia: BP $\geq 140/90$ e proteinúria ≥ 0.3 g/24 h ou vareta n° “2”.	História de HAS/DM incluído a gestacion al em qualquer gestação/	Paridade e idade materna e raça	IMC	

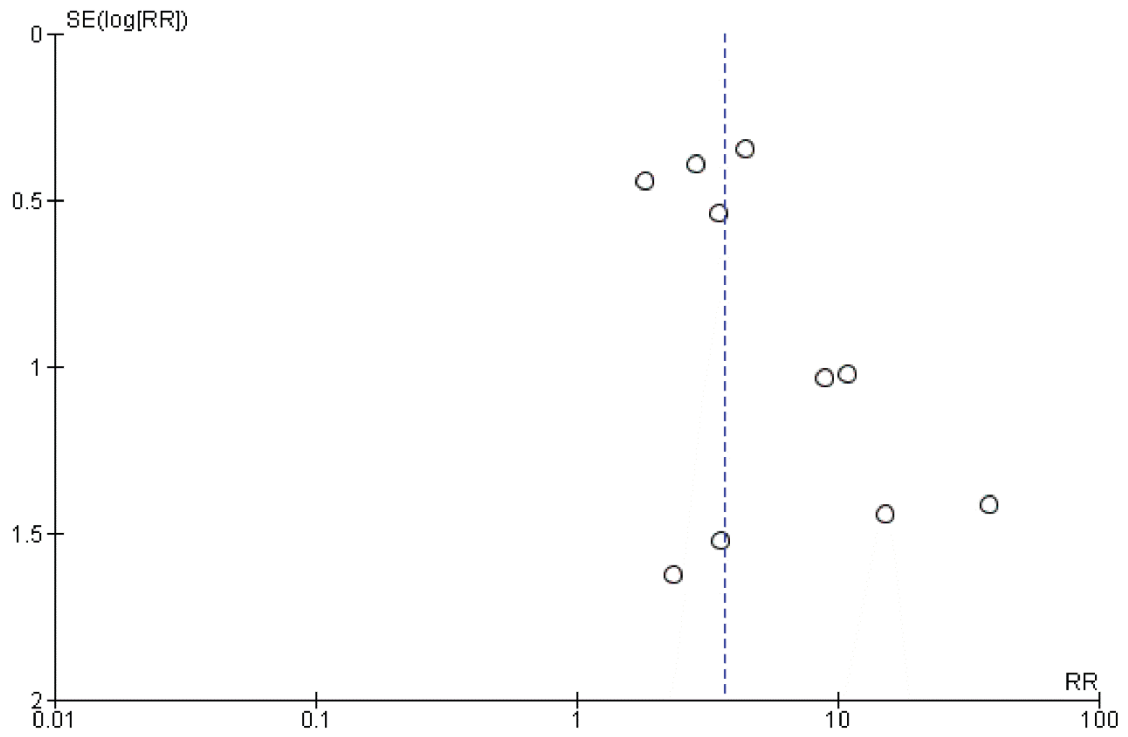
Vikse et al., 2008	Mulheres com PE Noruega	Mesmo local das expostas	Registro médico	Pré-eclâmpsia: BP $\geq 140/90$ ou aumento ≥ 30 mmHg sistólica e/ou aumento ≥ 15 mmHg diastólica e proteinúria ≥ 0.3 g/24 h ou \geq vareta n° “1” > 20 sem.	Registros vinculados	NA	Doenças cardiovasculares	Diabetes, doença reumática; hipertensão e doença renal antes da primeira gestação	NA	Ano do nascimento materna/estado civil/natimorto/malformação congênita.
Wang et al., 2013	Mulheres com desordens hipertensivas gestacionais de Taiwan	Mesmo local das expostas	Registro no seguro de saúde	Distúrbios hipertensivos da gravidez: código do CID 9 642.3, 642.4-642.6, 642.9.	Registros vinculados	NA	Diabetes, lúpus; hipertensão e doença renal antes da primeira gestação	Diabetes, lúpus; hipertensão e doença renal antes da primeira gestação	SIM Idade/Ano índice	HAS e DM no f/u e tempo

Abreviaturas: IMC - índice de massa corporal; BP - a pressão arterial; CHD - doença cardíaca coronária; CV - cardiovascular; HAS - hipertensão arterial sistêmica; DM - diabetes mellitus; FinnDiane - finlandês Estudo Nefropatia Diabética; f/u - o acompanhamento; GDM - diabetes mellitus gestacional; HbA1c - hemoglobina A1c; HDL - lipoproteína de alta densidade; HELLP - hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa de plaquetas; HTN - hipertensão; MI - infarto do miocárdio; NA - não aplicável; NR - não reportados; DP- desvio-padrão; DMI - diabetes mellitus tipo 1; (AMND) - Aberdeen maternity and neonatal databank.; sem. - semanas; CID - Classificação Internacional de Doenças; DBP - pressão diastólica; a - HA e DM no follow-up foram considerados os dois principais fatores de confusão e estão em negrito quando abordados no follow-up. b - embora menos de 200 mulheres em todos os estudos.

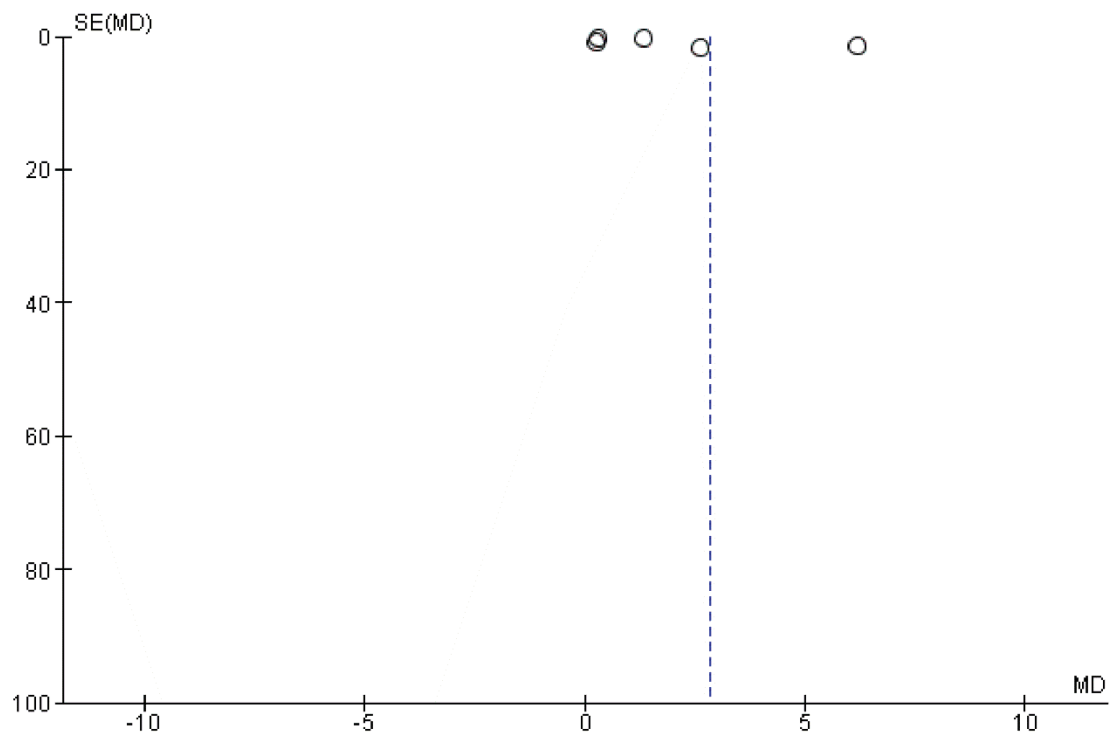
Apêndice D. Estudos completos excluídos

Estudo, ano	Motivo para exclusão
Akbari, 2013	Editorial
Berks, 2009	Não apresenta grupo controle
Bhattacharya, 2012	Igual ao artigo de 2013, porém com menos dados
Chia-Chun et al., 2014	Mesma coorte que Wang et al., 2013 com desfechos diferentes
Faca, 2012	Artigo de revisão
Firoz, 2011	Artigo de revisão
Flachi, 2010	Não apresenta grupo controle
Gaisin, 2012	Não apresenta desfecho de interesse
Garratt, 2013	Tempo de avaliação menor que seis semanas
Green, 2010	Não apresenta grupo controle
Kaze, 2014	Não apresenta grupo controle
Koual, 2013	Não apresenta grupo controle
Mannisto, 2012	Resumo, sem dados
Marlotti, 2009	Artigo de revisão
Pariente, 2014	Não apresenta desfecho de interesse
Pecherebertschi, 2012	Não apresenta grupo controle
Rich-Edwards, 2014	Artigo de revisão
Schaffer, 2012	Artigo de revisão
Spaan, 2012	Estudo transversal
Suzuki, 2008	Artigo de revisão
Vikse, 2012	Mesma coorte de Vikse et al., 2008 com desfechos diferentes
Vikse, 2013	Artigo de revisão
Waring, 2011	Não apresenta grupo controle

Apêndice E. Funnel Plot – Microalbuminúria dicotômica



Apêndice F. Funnel Plot – Microalbuminúria contínua



Apêndice G. Projeto de pesquisa



Universidade de Passo Fundo
Faculdade de Educação Física e Fisioterapia
Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano

**Pré-eclâmpsia como fator preditivo de doença renal crônica:
revisão sistemática e metanálise de estudos
observacionais**

PROJETO DE PESQUISA

MESTRANDA

Fabiane Fogaça Espírito Santo

PASSO FUNDO

2014

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

TÍTULO

Pré-eclâmpsia como fator preditivo para doença renal crônica: revisão sistemática e metanálise de Estudos observacionais

AUTORES

Fabiane Fogaça Espírito Santo. Internista e nefrologista. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo.

ORIENTADORA

Marlene Doring. Enfermeira. Doutora e mestre em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo. Docente do Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo.

COLABORADORES

Fabiana Piovesan, médica nefrologista. Mestre em Nefrologia e Doutoranda em Cardiologia pela UFRGS – RS. Professora da Universidade de Passo Fundo – UPF/RS.

Sheila Cristina Cecagno Zanini, mestranda em Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo, UPF, Brasil.

DURAÇÃO

A pesquisa terá duração de 24 meses.

VIGÊNCIA

A pesquisa terá início em março de 2013 com término previsto para fevereiro de 2015.

RESUMO

A Doença Renal Crônica (DRC) é considerada um problema de saúde pública mundial. Com o envelhecimento populacional esta doença tende a crescer sendo considerada mundialmente a epidemia do século XXI. A pré-eclâmpsia constitui causa importante de morbimortalidade materna e perinatal e tem sido associada ao risco elevado de doença cardiovascular (DCV) subsequente. Alguns autores têm demonstrado associação com DRC para essa população. Com o objetivo de verificar a associação entre pré-eclâmpsia e doença renal crônica será realizado estudo de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais, de coorte e caso-controle que examinaram os resultados renais (microalbuminúria, proteinúria, nível de creatinina sérica e taxa de filtração glomerular), em mulheres com história de pré-eclâmpsia, em comparação com as mulheres com gravidez não afetada. As buscas serão realizadas nas bases de dados eletrônicas: MEDLINE (via PubMed), EMBASE, do período de dezembro 2008 até o presente momento, Estudos anteriores a esta data serão identificados a partir de uma revisão e metanálise publicada anteriormente. Procura manual das principais revistas deste tema e lista de citações de artigos também serão revisadas. Serão utilizados os termos: "Pré-eclâmpsia", "Kidney Diseases", e seus sinônimos. Ainda, será utilizado filtro para estudo de coorte e caso-controle. Não haverá restrição em relação ao idioma, ou status da publicação. Os achados do estudo poderão contribuir para a conscientização da classe médica e dos gestores sobre a importância da prevenção das doenças renais e do diagnóstico precoce da DRC a partir da pré-eclâmpsia. O resultado do trabalho será apresentado em congresso da Sociedade Internacional de Estudos de Hipertensão na Gestação, dentre outros.

PALAVRAS-CHAVE

Doença Renal. Estudos Observacionais. Microalbuminúria. Pré-eclâmpsia. Proteinúria.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	85
<i>1.1. TEMA E PROBLEMA</i>	86
<i>1.2. JUSTIFICATIVA</i>	87
<i>1.3. OBJETIVOS</i>	89
1.3.1. OBJETIVO GERAL	89
1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	89
2. REFERENCIAL TEÓRICO	90
<i>2.1. DOENÇA RENAL CRÔNICA</i>	90
<i>2.2. PRÉ-ECLÂMPSIA</i>	92
<i>2.2.1. Conceito</i>	92
<i>2.2.2. Classificação da hipertensão arterial na gravidez</i>	93
<i>2.2.3. Incidência de pré-eclâmpsia</i>	94
<i>2.2.4. Etiologia da pré-eclâmpsia</i>	95
<i>2.2.5. Fisiopatogenia da pré-eclâmpsia e eclâmpsia</i>	96
<i>2.3. PROTEINÚRIA</i>	98
<i>2.4. RISCO CARDIOVASCULAR</i>	99
3. METODOLOGIA	100
<i>3.1. DELINEAMENTO</i>	100
<i>3.2. AMOSTRA</i>	100
<i>3.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA</i>	101
<i>3.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS</i>	101
<i>3.5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS</i>	102
<i>3.6. COLETA DE DADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS</i>	102
<i>3.7. ANÁLISE DOS DADOS</i>	103
4. CRONOGRAMA	104
5. ORÇAMENTO	105
6. REFERÊNCIAS	106
7. ANEXOS	116
8. APÊNDICES	120

1. INTRODUÇÃO

As alterações no perfil de morbimortalidade da população mundial, ocorrido nas últimas décadas, evidenciaram um aumento das doenças crônico-degenerativas e projetaram a doença renal crônica (DRC) no cenário mundial como um dos maiores desafios à saúde pública deste século, com todas as suas implicações econômicas e sociais. O crescimento da população idosa e da prevalência de obesidade levou a um aumento das doenças crônicas, com destaque para o diabetes mellitus e a hipertensão arterial, principais causas de falência renal em todo o mundo (ATKINS, 2005).

Ressalta-se que segundo dados norte americanos, para cada paciente mantido em programa de diálise crônico, existiriam 28 com algum grau de disfunção renal. (CORESH, 2007). Significa dizer pelo último senso da SBN (SESSO, 2012) que 1,4 a 1,7 milhões de brasileiros teriam a DRC.

A pré-eclâmpsia é uma doença específica da gravidez humana comum de alta morbimortalidade materna e perinatal de etiologia desconhecida com combinação de vários fatores após diminuição do fluxo placentário gerando uma combinação tóxica de desequilíbrio de fatores angiogênicos, antiangiogênicos, inflamação, hipóxia e alterações imunológicas (STEINBERG,2009; HUI,2012; VENKATESHA,2006; RAMMA,2011; CLIPTON, 2012).

Dessa forma vem sendo observado que mulheres tratadas para pré-eclâmpsia tem um risco aumentado de doenças cardiovasculares e doença renal postulada, mas até o presente momento é incerto se o aumento do risco cardiovascular e renal são efeitos residuais, dano residual progressivo ou se partilham fatores de risco comum (ELOSHA, 2012). Vários estudos de pré-eclâmpsia sugerem o estudo de Vilcse e colaboradores (2008) como o início de se pensar na associação de pré- eclâmpsia e DRC.

Desde 2002 a Organização Mundial de Saúde (OMS) vem recomendando a implementação da vigilância para doenças crônicas não transmissíveis, com enfoque nos fatores de risco que predizem as mais comuns delas (ARMSTRONG; BONITA, 2003). Os investimentos em monitoramento destes indicadores são importantes, pois é neste ponto que se quebra a cadeia epidemiológica da doença com todos os benefícios

que não se alcançam com a prevenção secundária e menos ainda com a terciária (LESSA, 2004).

A expressão clínica das DCNT faz-se após longo tempo de exposição aos fatores de risco e da convivência assintomática do indivíduo com a doença não diagnosticada. Conseqüentemente, os diagnósticos são em fases tardias, com a doença já complicada ou num desfecho que pode ser o primeiro e fatal como ocorre muitas vezes com a DRC. As DCNT correspondem à maior proporção das mortes nos países industrializados e nos emergentes. Para esses últimos às projeções são pessimistas: concentrarão o maior número de mortes por DCNT e a maior população mundial com essas doenças em torno do ano 2050.

Esforços devem ser feitos para a redução da morbidade que tende a elevar-se sobretudo diante do envelhecimento populacional. Esperamos com este trabalho contribuir para fundamentar novas propostas à rotina de rastreamento da DRC a partir de mulheres expostas a pré-eclâmpsia.

1.1. TEMA E PROBLEMA

As alterações estruturais e funcionais do sistema circulatório que ocorrem no envelhecimento facilitam o desenvolvimento de Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) que podem tornar o envelhecimento mal-sucedido. As doenças ateroscleróticas cardiovasculares são preconizadas como a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes com doença renal crônica.

Em mulheres na pós-menopausa ocorre um aumento do LDL apresentando-se com níveis mais elevados em comparação com os homens ficando a mesma mais susceptível às doenças cardiovasculares. Elas têm taxas mais elevadas de morbidade predominando nas mulheres as doenças crônicas incapacitantes como a hipertensão.

Dessa forma devido às características da DRC, muitas vezes silenciosa, os pacientes são diagnosticados em fases já avançadas, sem condições de intervenções preventivas ou de evitar a progressão da mesma. E se considerarmos a pré-eclâmpsia

como a primeira manifestação da DRC e que no decorrer da sua vida poderá desenvolver DRCT, a sua detecção precoce poderia evitar a instalação desta. Portanto, pergunta-se: Os estudos publicados na literatura demonstram que a pré-eclâmpsia é um fator de risco para DRC?

1.2. JUSTIFICATIVA

A incidência e a prevalência da DRC têm aumentado progressivamente a cada ano, em “proporções epidêmicas”, no Brasil e em todo o mundo, ocasionando um relevante problema de saúde pública. A prevalência da DRC aumenta com a idade e aproximadamente 17% dos indivíduos com mais de 60 anos apresentam maior probabilidade de desenvolver a doença (JOHNSON et al., 2004). Em nosso país, sua incidência aumenta cerca de 8% ao ano, para 2011 o número estimado de pacientes iniciando diálise foi 28.680 com um aumento da incidência que, em 2010, foi de 18.972. Dados de 2005 a 2011 mostram que o número total estimado de pacientes em tratamento dialítico (hemodiálise ou diálise peritoneal) elevou-se de 65.121 para 91.314, (SBN) conseqüentemente, acarretando um imenso aumento nos gastos dos serviços públicos e privados de saúde (Figura 1).

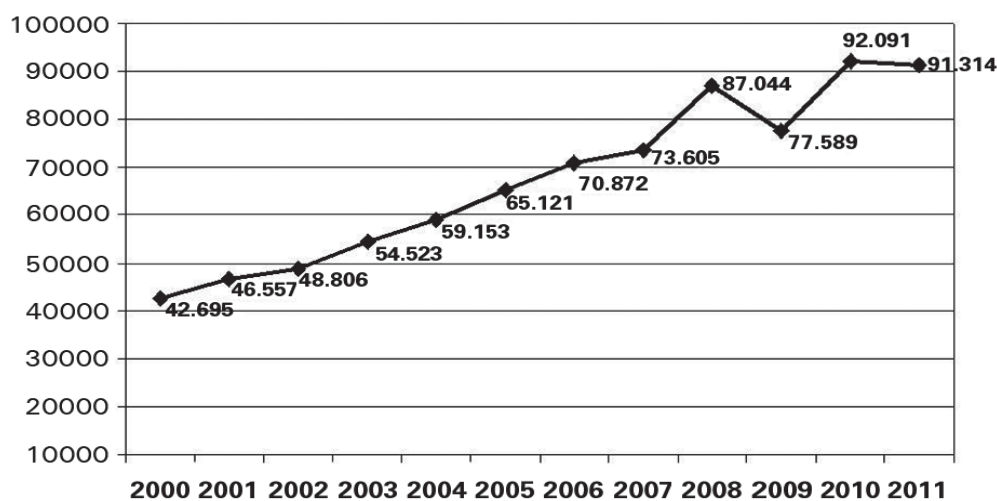


Figura 1. Total estimado de pacientes em tratamento dialítico no país por ano, de acordo com o censo 2011(SBN).

Em 2005 os gastos do Ministério da Saúde com TRS eram de aproximadamente 1,4 bilhão de reais por ano, já em janeiro do ano passado, estimavam-se terem sido gastos R\$ 2 bilhões anuais no tratamento dos brasileiros em programa de diálise. O custo elevado para manter pacientes em tratamento renal substitutivo tem sido motivo de grande preocupação por parte de órgãos governamentais. Com base em dados norte-americanos, estima-se que, para cada paciente mantido em tratamento dialítico, deve haver cerca de vinte indivíduos com algum grau de disfunção renal, ou seja, mais de 1,8 milhões de brasileiros com DRC.

A pré-eclâmpsia refere-se ao aparecimento de hipertensão e proteinúria, após 20 semanas de gestação em uma mulher previamente normotensa. Doença multissistêmica específica da gestação de etiologia desconhecida constitui importante causa de morbimortalidade materna e perinatal (SIBAI et al., 2005). Tem incidência estimada de 3a14% entre todas as gestações (CUNNINGHAM et al., 1992).

Alguns estudos têm sugerido um risco aumentado de DCV (BELLAMY et al., 2007; CANTI et al., 2010) e DRC em pacientes com antecedentes de PE (VIKSE et al., 2008; WANG IK et al., 2013). Existe uma revisão de 2010, de alta qualidade, mas que

apresenta dados frágeis em relação a evidencia de PE e DRC. A revisão incluiu artigos até ago 2008. Espera-se grande volume de publicação nesses últimos 5 anos. Assim, faz-se necessário a compilação dessas evidências.

Os achados do estudo poderão contribuir para a conscientização da classe médica e dos gestores sobre a importância da prevenção das doenças renais e do diagnóstico precoce da DRC a partir da pré-eclâmpsia e instituição de um programa de acompanhamento das mulheres vulneráveis a DRC para redução da morbimortalidade.

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a relação entre pré-eclâmpsia e doença renal subsequente, através de revisão sistemática da literatura.

1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Estimar o risco de microalbuminúria nas mulheres com pré-eclâmpsia comparadas com as não expostas como variável dicotômica
- b) Estimar o risco de microalbuminúria nas mulheres com pré-eclâmpsia comparadas com as não expostas como variável contínua
- c) Estimar o risco de alteração da creatinina nas mulheres com pré-eclâmpsia comparadas com as não expostas;
- d) Verificar a associação entre DRC e variáveis sociodemográficas e clínica, como idade, gravidade da pré-eclâmpsia, gravidade da proteinúria.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. DOENÇA RENAL CRÔNICA

Classificada entre as doenças crônicas, atualmente são as principais causas de morte no mundo e representam 60% de todos os óbitos. A DRC caracteriza-se pela longa duração e, geralmente, pela progressão lenta (WHO, 2008). A DRC conceituada como perda irreversível e progressiva da função renal, é um importante problema de saúde pública mundial de acordo com o documento *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative - K/DOQI* (2002). Pode ser considerada uma síndrome causada por inúmeras patologias que têm em comum a crescente queda da taxa de filtração glomerular. A lesão que evolui com, fibrose intersticial e esclerose glomerular resultando em falência renal, independe do insulto inicial causado pela doença primária (DUMMER et al., 2007).

Para a National Kidney Foundation, DRC está definida como dano estrutural ou de anormalidades funcionais do órgão renal com ou sem decréscimo da taxa de filtração glomerular presentes por três meses consecutivos ou mais. Em outras palavras, TFG inferior a 90 mL/ min/1,73 m² por três meses ou mais, com ou sem dano renal. Defini-se dano renal como sendo anormalidades patológicas nos rins ou marcadores de dano renal incluindo alterações na composição sanguínea ou da urina ou de exames de imagem.

O K/DOQI (2002) dividiu a DRC em cinco estágios de acordo com o nível de função renal, presença de dano renal e de alterações clínico-laboratoriais progressivas, são eles (Tabela 1):

Tabela 1 - Estágios evolutivos da doença renal crônica

Es tágio	Descrição	TFG (ml/min/1,73m ²)
1	Dano renal com TFG normal ou ↑	≥ 90
2	Dano renal com leve ↓ da TFG	60-89
3	Moderada ↓ da TFG	30-59
4	Severa ↓ da TFG	15-29
5	Falência renal	< 15

Fonte: Adaptado de K/DOQI (2002).

A DRC é de instalação lenta, de tal forma que há tempo suficiente para adaptações ocorrerem no parênquima renal ainda preservado, como o aumento da taxa de filtração por nefro e o incremento da função tubular (RIELLA, 2003). Nos estágios iniciais o paciente geralmente é assintomático ou oligossintomático, o que favorece seu diagnóstico tardio. Além de propiciar um tratamento mais adequado, quando diagnosticada precocemente, a DRC pode ter sua progressão desacelerada, diminuir seus efeitos deletérios e conseqüentemente, reduzir os custos para o sistema de saúde (ROMÃO Jr., 2004).

O número preciso de pessoas com DRC em qualquer estágio é desconhecido no mundo todo. Em 2009, 115.312 pacientes iniciaram programa de TRS nos Estados unidos mostrando uma crescente incidência e prevalência da DRC nesse país.

A pesar de todo esforço preventivo e terapêutico para interferir com os mecanismos que levam à falência renal, a nefrologia moderna confronta-se com a inevitável evolução da DRC e/ou ineficácia do tratamento conservador restando ao nefrologista buscar na TRS (diálise ou transplante) a solução temporária para prover o reestabelecimento dos equilíbrios homeostático, metabólico e hormonal no paciente.

Estes pacientes mantém altas taxas de morbimortalidade com reduzida qualidade de vida.

A sobrevida nos pacientes em diálise com um, dois e cinco anos são de aproximadamente 81, 65, 34 por cento respectivamente. Além disso, 50 por cento dos pacientes em diálise têm três comorbidades e o número de dias de internação hospitalares por ano é de cerca de 12,6 por paciente.

2.2. PRÉ-ECLÂMPسيا

2.2.1. CONCEITO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome específica da gestação que leva a uma perfusão sanguínea reduzida dos órgãos e está relacionada à vasoespasmos e ativação da cascata da coagulação. Ocorre frequentemente após a vigésima semana de gravidez e é determinada por aumento da pressão arterial ($PAS \geq 140$ mmHg ou $PAD \geq 90$ mmHg) acompanhado de proteinúria (≥ 300 mg/24 hs) (REPORT OF THE NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN PREGNANCY, 2000).

Esta síndrome sempre representa perigo para o binômio materno-fetal. Para o feto, a pré-eclâmpsia pode resultar em restrição do crescimento e parto prematuro. Já para a mãe, as complicações que podem ocorrer são diversas: falência renal, síndrome HELLP (hemólise, alterações de enzimas hepáticas e trombocitopenia), infarto ou morte (IRMINGER-FINGER; JASTROW; IRION, 2008).

A pré-eclâmpsia pode ter outras manifestações maternas, como cefaleia, sonolência, taquicardia e náuseas e pode evoluir com vasoespasmo cerebral importante, com conseqüente crise convulsiva, o que caracteriza a eclâmpsia, podendo ocasionar sequelas neurológicas maternas, ou até a morte (BROWN, 1995).

Gestantes saudáveis exibem uma importante hiperfiltração glomerular, devido à diminuição da pressão oncótica plasmática nos capilares glomerulares. Nas gestantes com pré-eclâmpsia, níveis variáveis de insuficiência renal, com diminuição da taxa de

filtração glomerular, estão associados com a endoteliose glomerular (HLADUNEWICH; KARUMANCHI; LAFAYETTE, 2007).

A pré-eclâmpsia é diferenciada da hipertensão gestacional pela presença de proteinúria na gestação. Excreção significativa de proteína é definida com valores ≥ 300 mg em uma amostra de urina coletada em 24 horas ou 1+ ou mais em teste urinário com tiras reativas de 2 amostras ocasionais que foram coletadas com intervalo de tempo de pelo menos 4 horas (BROWN et al., 2001).

2.2.2. CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA GRAVIDEZ

Classificação dos distúrbios hipertensivos que complicam a gravidez do Working Group do NHBPEP-National high Blood Pressure Education Program (2000):

(1) Hipertensão arterial crônica, quando o aumento da pressão arterial é observado antes ou durante as vinte primeiras semanas da gestação, ou quando não há remissão da hipertensão após o parto. A hipertensão é definida quando a pressão arterial sistólica (PAS) se encontra ≥ 140 mmHg ou a pressão diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg;

(2) Pré-eclâmpsia/eclâmpsia, quando há elevação da pressão arterial e aparecimento de proteinúria (excreção urinária maior que 300 MG/24 as) após a vigésima semana de gravidez. A eclâmpsia é definida pela ocorrência de convulsões em uma mulher com pré-eclâmpsia que não podem ser atribuídas à outra causa;

(3) Pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão arterial crônica, quando a gestante é hipertensa, mas não apresenta proteinúria nas primeiras vinte semanas de gestação, após as quais a excreção de proteínas na urina aumenta e chega a 300 mg/dia ou quando a gestante hipertensa e apresenta proteinúria, mas ocorre elevação repentina da pressão arterial ou da proteinúria, ou ela passa a apresentar trombocitopenia (<100.000 células/mm³) ou elevação das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST);

(4) Hipertensão gestacional, quando a elevação da pressão arterial ocorre após a primeira metade da gestação, sem a presença de proteinúria.

A pressão arterial deve ser verificada conforme orientação do National HighBlood Pressure Education Program Working Group of High Blood Pressure in Pregnancy (NHBPEPWGHBPP) e American College of Obstetricians and Gynecologists com a paciente sentada, manguito colocado na altura do coração, após 20 minutos de repouso e em duas tomadas, separadas, no mínimo, por 4 a 6 horas. Para a pressão arterial diastólica deve ser considerado o quinto som de Korotkoff (desaparecimento do som) (LINDHEIMER; TALER; CUNNINGHAM, 2008). Apesar dos avanços no entendimento desta patologia, muita controvérsia existe em relação às suas definições e classificações. Vários grupos revisaram e publicaram “consensos” sobre o diagnóstico, avaliação e manejo da hipertensão na gestação (COMPARSI et al., 2001).

2.2.3. INCIDÊNCIA DE PRÉ-ECLAMPSIA

A aproximadamente 2 a 8% de todas as gestações são complicadas pela pré-eclâmpsia nos Estados Unidos (SIBAI, 2003). A exata incidência não é conhecida, mas sabe-se que geralmente é maior em centros de referência terciária e em populações sem pré-natal (FRIAS, 2003).

Enquanto a pré-eclâmpsia pode ocorrer em 2 a 8% das gestações, a eclampsia pode ocorrer em 0,2% de todos os partos (DULEY, 2009). Na realidade, a incidência da eclampsia é extremamente variada, parecendo estar fortemente vinculada a nível socioeconômico e condições educacionais, podendo ocorrer em 1% das pacientes com pré-eclâmpsia leve e até 2 a 3% das com pré-eclâmpsia grave (SIBAI, 2003).

As diferenças populacionais da eclampsia são surpreendentes. Nos países ocidentais é relatada incidência de 1:2000 e 1:3000 (KUSCHEL, 2004). Nos países em desenvolvimento sua ocorrência pode ser tão variável quanto 1:100 a 1:1700 gestações (SIMON, 2006; DULEY, 2005). O contraste de incidência mostra na Inglaterra que ocorrem 2,7 casos de eclampsia para cada 10000 casos de nascimentos (KNGHT, 2007). Enquanto na Etiópia, a incidência de eclampsia é de 71/10000 nascimentos, portanto, mais de 20 vezes maior que na Inglaterra (ABATE, 2006). Reforçando o

contraste, nos Estados Unidos, a incidência de eclâmpsia é 0,05 a 0,1 %, enquanto que, em Bangladesh, podem ocorrer 2 a 3 casos por dia, com 2.956 eclâmpsias entre 1998 e 2000 (BEGUM, 2004).

Diversos fatores foram identificados como capazes de aumentar o risco de pré-eclâmpsia. Essa é primariamente uma doença da primeira gestação, ocorrendo em 2 a 7% de nulíparas saudáveis. Outros fatores de risco incluem gestações múltiplas, pré-eclâmpsia em gestação prévia, gestação molar, hidropisia fetal, obesidade, história familiar de pré-eclâmpsia e eclâmpsia, hipertensão crônica, diabetes, nefropatias, obesidade, idade materna superior a 35 anos, raça afro-americana, síndrome antifosfolípido e trombofilias. É possível que exista predisposição genética. (HABLI, 2008; SIBAI, 2005).

Quanto à eclâmpsia, os fatores de risco são semelhantes aos da pré-eclâmpsia. Pacientes não brancas, nulíparas, jovens de baixo nível socioeconômico são as mais propensas a desenvolver eclâmpsia. É mais frequente na adolescência e gestação múltipla (MOODLEY, 2004; NORWITZ, 2009).

2.2.4. ETIOLOGIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا

A etiologia da pré-eclâmpsia permanece desconhecida e existem várias teorias para explicar sua fisiopatologia.

A pré-eclâmpsia é considerada a doença das teorias, recentes avanços têm sido capazes de oferecer um entendimento maior para essa intrigante patologia.

Basicamente, essa doença seria causada pela presença da placenta e pela reação materna à placentação. Acredita-se que a placentação inadequada não seria a causa, mas forte fator predisponente (SIBAI, 2005). Grande parte da literatura tem referido a placenta como foco das manifestações da pré-eclâmpsia, observando o grau de invasão do trofoblasto, que, na pré-eclâmpsia, parece ocorrer de forma incompleta. Na implantação, ocorre remodelamento inadequado das artérias espiraladas, porém não é necessariamente a origem do processo (STEEGERS, 2010). Defeitos de circulação

placentária podem ser detectados já com 12 semanas em pacientes que vão desenvolver pré-eclâmpsia. (LINDHEIMER; TALER; CUNNINGHAM, 2008).

Embora a pré-eclâmpsia seja uma doença ainda sem etiologia estabelecida, está demonstrado que sua fisiopatologia é influenciada diretamente pela placenta (ROBILLARD, 2002; REDMAN; SARGENT, 2005). Fundamentada nesse conceito, a literatura sugere a interação de vários mecanismos responsáveis pela característica multissistêmica da doença, como: placentação inadequada (PIJNENBORG et al., 1983), disfunção endotelial (KHAN et al., 2005), angiogênese insuficiente (LEVINE et al., 2006), má adaptação imunológica (DEKKER; SIBAI, 1999), estresse oxidativo (GUPTA et al., 2005; REDMAN, 2000; SARGENT, 2005), resposta inflamatória excessiva (REDMAN et al., 1999; KHARFI et al., 2003; REDMAN; SARGENT, 2003), trombose e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (ELSHEIKHET al., 2001).

Existem inúmeras teorias propostas, incluindo mecanismo imunológico, estado inflamatório sistêmico exacerbado, estresse oxidativo, presença de anticorpos circulantes contra receptores da angiotensina (LINDHEIMER; TALER; CUNNINGHAM, 2008) e estado protrombótico, além da placentação anormal com desequilíbrio de fatores pró e antiangiogênicos (ZHONG, 2002; HIRSHFELD, 2006). Vasoespasmo, perturbações humorais e estresse oxidativo fazem parte do processo.

2.2.5. FISIOPATOGENIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا E ECLAMPSIA

Atualmente, é aceito o conhecimento de que ocorre dano endotelial, levando a uma perda da autorregulação vascular com vasoespasmo significativo. Ocorre alteração da reatividade vascular com resistência periférica aumentada. O exato mecanismo da vasoconstrição permanece obscuro, parecendo existir envolvimento dos níveis de tromboxane e prostaciclina, angiotensina II, endotelina, redução na produção do óxido nítrico sintetase, atividade das células endoteliais, dentre inúmeras outras possibilidades (STEEGERS, 2010).

A isquemia placentária promove a liberação de fatores na circulação materna, que iniciam uma cascata de eventos celulares e moleculares, causando a disfunção endotelial generalizada e vascular, que resulta nas características clínicas da doença, isto é, hipertensão e proteinúria (AMASH, 2007).

A placenta produz proteínas antiangiogênicas, como a endoglina solúvel (sEng) e o fator solúvel para o fator de crescimento endotelial vascular (sFlt-1), que induzem à disfunção endotelial, inibindo fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento placentário (PlGF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (BUJOLD, 2005; GUY, 2008). Há evidências de que o sFlt-1 encontra-se elevado na PE e na eclâmpsia, mas não na doença hipertensiva gestacional não complicada com proteinúria (WOOLCOCK, 2008). Alguns autores demonstraram que a administração de VEGF exógeno em humanos pode causar a regressão da hipertensão e da proteinúria, (SIGIMOTO, 2003) e a administração de sFlt-1 e anticorpo anti-VEGF em ratos é capaz de produzir alterações semelhantes à da PE (LI, 2007; HENAO, 2010).

A existência de uma lesão celular endotelial generalizada é evidenciada por alterações morfológicas típicas (como o edema difuso do citoplasma da célula endotelial) que caracterizam a endoteliose glomerular, lesão histológica característica da pré-eclâmpsia (SPARGO et al., 1959; STILLMAN; KARUMANCHI, 2007) (Figura 2). O rim é o órgão que mais manifesta a lesão endotelial da pré-eclâmpsia.

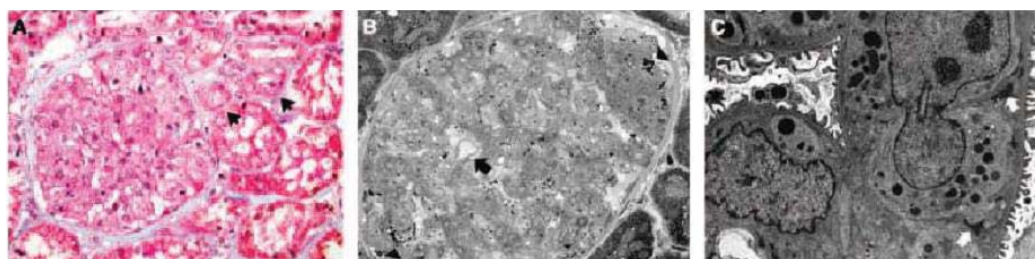


Figura 2. Endoteliose glomerular: (A) oclusão de capilares glomerulares devido ao edema das células endoteliais; (B) seta indica um único capilar não ocluído no tufo glomerular neste caso grave de oclusão de capilares; e (C) edema celular envolvendo mesângio e células endoteliais, levando a perda de fenestrações endoteliais e a oclusão de lumens de capilares.

Fonte: STILLMAN e KARUMANCHI, 2007.

2.3. PROTEINÚRIA

A parede do capilar glomerular está formada por três camadas: (1) células endoteliais ou lâmina fenestrada, porção mais interna; (2) membrana basal, constituída basicamente por colágeno e glicoproteínas; e (3) células epiteliais (podócitos), camada mais externa (RIELLA; de MOURA; RIELLA, 2003) (Figura 3).

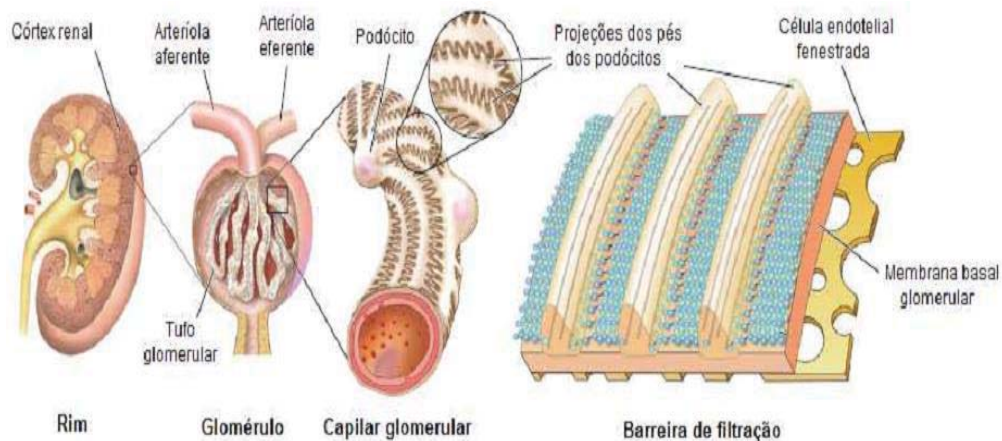


Figura 3. Sistema de filtração glomerular renal. Cada rim humano contém cerca de 1.000.000 de glomérulos. As arteríolas aferentes dão origem aos capilares glomerulares, cujas paredes constituem a barreira de filtração glomerular. A barreira de filtração glomerular é composta por células endoteliais fenestradas, membrana basal glomerular e podócitos, com as projeções de seus pés formando interdigitações.

Fonte: adaptado de TRYGGVASON e WARTIOVAARA, 2005.

Proteinúria na pré-eclâmpsia

Alterações hemodinâmicas na gestação levam a um aumento significativo no fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular, o que é acompanhado por um aumento na excreção urinária de proteínas, sendo considerado dentro da faixa de normalidade valores <300 mg/dia para gestantes (KUO, 1992)

Na definição de pré-eclâmpsia devido à importância da proteinúria esta faz parte da mesma. O seu nível está diretamente relacionado ao prognóstico materno e perinatal e ao maior risco de desenvolver complicações (HOLT, 2007).

A microalbuminúria, um marcador de lesão endotelial renal, resultante do dano vascular local ou sistêmico, está associada ao maior dos riscos cardiovasculares, principalmente em hipertensos e diabéticos. Atribui-se a sua detecção após a gravidez complicada por PE, à doença renal não diagnosticada anteriormente com recuperação deficiente ou à presença de fatores de risco comuns entre PE e nefropatias (MCDONALD, 2010).

Os rins encontram-se entre os principais órgãos afetados na PE.

O acometimento renal na PE está intimamente associado à existência de podocitopatia (GAROVIC, 2007). O fator de crescimento endotelial vascular produzido especificamente pelos podócitos é necessário para manter a integridade da barreira de filtração glomerular. Assim como para o endotélio vascular, o VEGF é importante para a manutenção da função podocitária e glomerular como um todo (STILLMAN, 2007; COLLINO, 2008). O podócito, quando danificado, perde suas interdigitações, iniciando um processo de desdiferenciação, sua aderência à membrana glomerular basal (MGB) torna-se inadequada e, conseqüentemente, ele é excretado na urina. A MGB desnuda favorece o aparecimento de sinéquias e glomeruloesclerose que, clinicamente, manifesta-se por proteinúria, afetando o rim funcional e morfológicamente (HARA, 2005). A glomeruloesclerose segmentar focal também pode ser encontrada na PE e ter caráter progressivo, podendo levar à doença renal crônica (KINCAID, 1991; MCDONALD, 2010).

2.4. RISCO CARDIOVASCULAR

Os fatores de risco clássicos para DCV (doença cardiovascular) são: história familiar de DCV, idade > 55 anos, dislipidemia (alta LDL-colesterol/ou baixo HDL-colesterol, triglicérides elevados), história familiar em 1º grau com DCV precoce, diabetes melito, fumo, hipertensão, doença vascular periférica, obesidade, sedentarismo (MOSCA, 2004).

A pré-eclâmpsia partilha muitos fatores de risco e processos fisiopatológicos com a doença cardiovascular. Não é de surpreender que os estudos epidemiológicos

mostrem um aumento do risco de doença cardiovascular em fases mais tardias da vida em mulheres com história de pré-eclâmpsia.

Ao longo dos anos dados de múltiplos estudos observacionais sugerem que pré-eclâmpsia é um fator preditivo de eventos cardiovasculares no futuro (SIBAI, 1992; MOSCA, 2004; HAUKKAMAA, 2004; WOLF, 2004; FUNAI, 2005; DIEHL, 2008; GAZIANO, 2008; CANTI, 2010).

A importância da disfunção endotelial advém não apenas da sua contribuição à patogênese da PE, mas também a sua relação com risco de DCV E DRC no futuro (AGATISA, 2004).

Em uma revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais foram incluídos sete estudos de coorte envolvendo 273 mulheres com pré-eclâmpsia e 333 com gestação sem complicações e concluiu-se que mulheres com história de PE têm risco aumentado para de microalbuminúria com uma prevalência semelhante à prevalência publicada em pacientes com diabetes melito tipo I (MCDONALD et al., 2010). Lembrando-se do compartilhamento dos fatores de risco por estas patologias.

3. METODOLOGIA

3.1. DELINEAMENTO

Revisão sistemática com metanálise de estudos observacionais, conduzida de acordo com a publicação para meta-análise de estudos observacionais em epidemiologia (MOOSE).

3.2. AMOSTRA

3.2.1 Critérios de elegibilidade:

Serão incluídos estudos de coorte e caso-controle que tenham examinado resultados renais – incluindo os desfechos microalbuminúria, proteinúria, creatinina

sérica e taxa de filtração glomerular estimada em mulheres com história de pré-eclâmpsia, em comparação com as mulheres com gravidez sem pré-eclâmpsia. Para ser elegível, é necessário que os desfechos tenham sido mensurados ao menos seis semanas após o parto. Estudos envolvendo pacientes com doença renal antes de vinte semanas de gravidez e estudos com 10 ou menos pacientes serão excluídos.

3.2.2 Tipos de desfechos avaliados:

Os desfechos avaliados serão: microalbuminúria - verificada como variável dicotômica e contínua; proteinúria verificada como variável contínua e dicotômica; nível sérico de creatinina e taxa de filtração glomerular estimada.

3.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA

As buscas serão realizadas nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (via PubMed) (APÊNDICE I), EMBASE (APÊNDICE II). Data de dez 2008 até o presente momento. Serão utilizados os termos: "Pre-Eclampsia", "Kidney Diseases", bem como seus sinônimos. Ainda, será utilizada uma sequência de palavras, de acordo com cada base, que produz uma alta sensibilidade na busca por estudo de coorte e caso-controle. Não haverá restrição em relação ao idioma, ou status da publicação.

3.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A avaliação para elegibilidade dos estudos será realizada por dois revisores de maneira independente, sendo que as discordâncias entre os revisores serão discutidas e resolvidas por consenso. Não havendo consenso um terceiro revisor será consultado.

Os títulos e os resumos de todos os artigos identificados nas bases de dados eletrônicas serão avaliados pelos pesquisadores para busca dos potenciais estudos elegíveis para inclusão na revisão sistemática, os quais serão então analisados na

íntegra. Os estudos em que os resumos não fornecerem informações suficientes sobre os critérios de elegibilidade para essa revisão também serão avaliados na íntegra.

Nessa etapa será utilizado formulário (APÊNDICE III) para verificar se o estudo preenche os critérios de elegibilidade, de acordo com o tipo de estudo, tipo de participantes, exposição e sua definição e desfechos.

3.5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A qualidade metodológica será avaliada pelos mesmos revisores e levará em consideração as seguintes características dos estudos incluídos: processo de amostragem, avaliação dos resultados conforme a integralidade do seguimento e de que maneira foi feita a avaliação da doença renal, probabilidade de detecção de doença renal antes da exposição e potenciais fatores de confusão com hipertensão e diabetes no seguimento para qual não havia ajuste ou correspondência (APÊNDICE IV): segundo escala de Newcastle-Ottawa (ANEXO I).

O instrumento Newcastle-Ottawa Scale tem sido o mais amplamente utilizado para avaliar a qualidade metodológica de estudos de casos e controles e de estudos de coorte quanto à amostragem, seleção, exposição e desfechos clínicos, sendo atribuída uma estrela para cada item completado, resultando em escores que variam de zero (pior) a nove (melhor).

3.6 COLETA DE DADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A coleta dos dados será realizada pelos mesmos revisores utilizando formulário padrão (APÊNDICE V). Serão coletados dados referentes ao desenho do estudo, participantes e desfechos. Estudos de Coorte: seleção da coorte, comparação da coorte e avaliação dos desfechos. Estudos Casos-controles: Seleção dos casos, comparação caso-controle e avaliação dos desfechos.

3.7 ANÁLISE DOS DADOS

A metanálise será realizada usando modelo de efeitos randômicos. Serão realizadas as seguintes comparações: pacientes com pré-eclâmpsia *versus* sem este fator. Desfechos dicotômicos serão avaliados como RR, e desfechos contínuos, como diferença de médias (*mean difference*). Considerar-se-á estatisticamente significativo um valor alfa = 0,05. A heterogeneidade estatística entre os estudos será avaliada através do teste Q de Cochran e através do teste de inconsistência (I^2), em que valores acima de 25% e 50% serão considerados como indicativo de moderada e alta heterogeneidade, respectivamente. Todas as análises serão conduzidas usando o software *Review Manager 5.1 (Cochrane Collaboration)*

Análises de sensibilidade serão conduzidas considerando as características metodológicas dos estudos incluídos em que cálculos de metanálises serão refeitos, incluindo somente estudos preenchendo os critérios de qualidade. Cálculos separados serão feitos considerando cada característica. Ainda, pretende-se realizar análises por subgrupos em relação à gravidade da pré-eclâmpsia (leve moderada ou grave). As análises iniciais combinaram os estudos de coorte e caso controle, com análise de sensibilidade estratificando-se de acordo com o tipo de delineamento. Se houver heterogeneidade significativa, não explicada em nenhuma análise de sensibilidade, serão feitas meta-regressões, utilizando como fatores explanadores possíveis confundidores (hipertensão e diabetes mellitus no tempo de seguimento do estudo) e características dos estudos (como tempo de follow up, por exemplo).

4. CRONOGRAMA

Ações e atividades	Período de execução
Definição do problema e questão de pesquisa, vinculado ao tema de investigação.	Mar/2013 a Abr/2013
Elaboração do projeto de pesquisa, vinculado a uma linha de pesquisa do programa.	Mai/2013 a Dez/2013
Revisão bibliográfica	Maio/2013 a Dez/2013
Submeter a banca de qualificação o Projeto de dissertação	Fev/2014
Localização e seleção dos Artigos	Abril/2014 a Maio/2014
Coleta dos dados	Maio/2014 a Jul/2014
Análise de dados	Agosto/2014
Redação da dissertação Elaboração e encaminhamento de artigos científicos	Set/2014 a Nov/2014
Defesa da dissertação	Dez/2014

5. ORÇAMENTO

Materiais	Quantidade	Total
Artigos adquiridos	6	R\$ 225,00
Gasolina	200	R\$ 622,00
Impressões e fotocópias	3000	R\$ 300,00
Total		R\$ 1147,00

*As despesas serão de responsabilidade da pesquisadora.

6. REFERÊNCIAS

- ABATE, M.; LAKEW, Z. Eclampsia a 5 years retrospective review of 216 cases managed in two teaching hospitals in Addis Ababa. *Ethiopian Medical Journal*, v. 44, n. 1, p. 27-31, 2006.
- ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstetrics and Gynecology*, v. 99, n. 1, p. 159-167, 2002.
- AGATISA, P. K. et al. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, v. 286, n. 4, p. H1389-93, 2004.
- AMASH, A. et al. Preeclampsia as a maternal vascular disease. [*IMA - Israel Medical Association Harefuah*](#), v. 146, n. 9, p. 707-712, 2007.
- ARMSTRONG, T.; BONITA, R. Capacity building for an integrated non-communicable disease risk factor surveillance system in developing countries. *Ethnicity and Disease*, v. 13, n. Suppl 2, p. S13-18, 2003.
- ATKINS, R. C. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney International*, v. 67, suppl 94, p. 14-18, 2005
- BASTOS, M. B.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 56, n. 2, p. 248-253, 2010.

- BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 33, n. 1, p. 93-108, 2011.
- BEGUM, M. R. et al. Eclampsia: still a problem in Bangladesh. *Medscape General Medicine*, v. 6, n. 4, p. 51, 2004.
- BELLAMY, L. et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, v. 335, s-n, p. 974-985, 2007.
- BROWN, M. A. et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: Statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertension and Pregnancy*, v. 20, n. 1, p. 9-14, 2001.
- BROWN, M.A. The physiology of preeclampsia. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, v. 22, n. 11, p. 781-91, 1995.
- BUJOLD, E. et al. Evidence supporting that the excess of the sVEGFR-1 concentration in maternal plasma in preeclampsia has a uterine origin. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, v. 18, s-n, p 9-16, 2005.
- CANTI, I. C. et al. Risk factors for cardiovascular disease ten years after pre-eclampsia. *Sao Paulo Medical Journal*, v. 128, n. 1, p. 10-13, 2010.
- CLIFTON, V. L. et al. Review: the feto-placental unit, pregnancy pathology and impact on long term maternal health. *Placenta*, v. 33, s-n, p. S37-S41, 2012.

- COLLINO, F. et al. Preeclamptic sera induce nephrin shedding from podocytes through endothelin-1 release by endothelial glomerular cells. *American Journal of Physiology -Renal Physiology*, v. 294, n. 5, p. F1185-94, 2008.
- COMPARSI, A. B. et al. Pré-eclâmpsia: diagnóstico e tratamento. *Acta Médica*, Porto Alegre, v. 22, s-n, p. 293-309, 2001.
- CORESH, J. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*, v. 298, n. 17, p. 2038-2047, 2007.
- CUNNINGHAM, F. G.; LINDHEIMER, M. D. Hypertension in pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, p. 326-927, 1992. doi: 10.1056/NEJM199204023261405
- DIEHL, C. L. et al. Preeclampsia as a risk factor for cardiovascular disease later in life: validation of a preeclampsia questionnaire. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, v. 198, n. 5, p. e11-3, 2008.
- DULEY, L. Evidence and practice: the magnesium sulphate story. [*Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*](#), v. 19, n. 1, p. 57-74, 2005.
- DULEY, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in Perinatology*, v. 33, n. 3, p. 130-137, 2009.
- ELOSHA, E; NZERUE, C; FAULKNER, M. Preeclampsia. *Journal of Pregnancy*, 2012. Disponível em <www.hindawi.com/journals/jp/2012/586578/>. Acesso em: 4 de julho 2013
- FACCA, A. T.; KIRSZTAJN, M. G.; SASS, N. Pré-eclâmpsia (indicador de doença renal crônica): da gênese aos riscos futuros. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 34, n. 1, p.87-93, 2012.
-

- FISHER, K. A. et al. Nephrotic proteinuria with preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, v. 129, n. 6, p. 643-647, 1997
- FRASER, A. et al. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: The Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation*, v. 125, n. 11, p. 1367-1380, 2012.
- FRIAS, JR. A. E.; BELFORT, M. A. Post Magpie: how should we be managing severe preeclampsia? [*Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, v. 15, n. 6, p. 489-495](#), 2003.
- FUNAI, E. F. et al. Long-term mortality after preeclampsia. *Epidemiology*, v. 16, n. 2, p. 206-215, 2005.
- GAROVIC, V. D. et al. Urinary podocyte excretion as a marker for pre-eclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, v. 196, n. 4, p. 1-7, 2007.
- GAZIANO, T. A. et al. Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I Follow-up Study cohort. *Lancet*, v. 371, n. 9616, p. 923-931, 2008.
- GU, Y.; LEWIS, D. F.; WANG, Y. Placental productions and expressions of soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1, and placental growth factor in normal and preeclamptic pregnancies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 93, n.1, p. 260-266, 2008.
- HABLI, M.; SIBAI, B. M. Hypertensive disorders of pregnancy. In: GIBBS, R. S et al. (editors). *Danforth's obstetrics and gynecology*. 10th.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2008. p. 255-75.

- HARA, M. et al. Apical cell membranes are shed into urine from injured podocytes: a novel phenomenon of podocyte injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 16, n. 2, p. 408-416, 2005.
- HAUKKAMAA, L. et al. Risk for subsequent coronary artery disease after preeclampsia. *American Journal of Cardiology*, v. 93, n. 6, p. 805-808, 2004.
- HENAO, D. E.; SALEEM, M. A.; CADAVID, A. P. Glomerular disturbances in preeclampsia: disruption between glomerular endothelium and podocyte symbiosis. *Hypertension in Pregnancy*, v. 29, n. 1, p. 10-20, 2010.
- HIRSHFELD-CYTRON, J. et al. Late postpartum eclampsia: examples and review. *Obstetrical & Gynecological Survey*, v. 61, n. 7, p. 471-481, 2006.
- HLADUNEWICH, M.; KARUMANCHI, S.A.; LAFAYETTE, R. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 2, n.3, p. 543-549, 2007.
- HOLT, J. L.; MANGOS, G. J.; BROWN, M. A. Measuring protein excretion in pregnancy. *Nephrology (Carlton)*, v. 12, n. 5, p. 425-430, 2007.
- HUI, D. et al. Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth: a systematic review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 34, n. 2, p. 142-153, 2012.
- IRMINGER-FINGER, I.; JASTROW, N.; IRION, O. Preeclampsia: A danger growing in disguise. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 40, n. 10, p. 1979-1983, 2008.

JOHNSON, C. A. et al. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults, part I: definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. *American Family Physician*, v. 70, n. 6, p. 869-875, 2004.

K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *American Journal of Kidney Disease*, v. 39, Supl. 2, p. S1-S246, 2002.

K/DOQI, clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 45, n. 4, supl.6, p. 16–153, 2005.

KINCAID-SMITH, P. The renal lesion of preeclampsia revisited. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 17, n. 2, p. 144-148, 1991.

KNIGHT, M. Eclampsia in the United Kingdom 2005. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, v. 114, n. 9, p. 1072-1078, 2007.

KUO, V.S., KOUMANTAKIS, G., GALLERY, E.D. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, v. 167, n. 3, p. 723-728, 1992.

KUSCHEL, B. et al. Prolongation of pregnancy following eclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 113, n. 2, p. 245-247, 2004

LESSA, I. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: um desafio para a complexa tarefa da vigilância. *Revista Ciência e Saúde Coletiva*, v.9, n.4, p. 931-943, 2004b.

LEVINE, R. J. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*, v. 350, n. 7, p. 672-683, 2004.

- LI, Z. et al. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia. *Hypertension*, v. 50, n. 4, p. 686-692, 2007.
- LINDHEIMER, M. D, TALER, S. J.; CUNNINGHAM, F. G. Hypertension in pregnancy. *Journal of the American Society of Hypertension*, v. 2, n. 6, p. 484-494, 2008.
- MC DONALD, S. D. et al. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, v.55, n. 6, p. 1026-1039, 2010.
- MOODLEY, J. Maternal deaths associated with hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study. *Hypertension in Pregnancy*, v. 23, n. 3, p. 247-256, 2004.
- MOSCA, L. et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 43, n. 5, p. 900-921, 2004.
- NORWITZ, E. R.; LOCKWOOD, C. J.; BARSS, V. A. Eclampsia. Up To Date (Online), 2009. Disponível em: <www.uptodate.com/..preeclampsia>. Acesso em 10 de agosto de 2013.
- PEREIRA, A. C. et al. Associação entre fatores de risco clínicos e laboratoriais e progressão da doença renal crônica pré-dialítica. *Jornal Brasileiro Nefrologia*, v. 34, n. 1, p. 68-75, 2012.
- POSSER, S. R.; PIOVESAN F.; LEGUISAMO, C. P. O processo de envelhecimento e o aparecimento de doenças crônicas: um enfoque na doença renal crônica
-

terminal. In: DOBNER, T. (Orgs.). *Doenças crônicas: controle e reabilitação*. Passo Fundo: Berthier, 2013. p. 91-106.

RAMMA, W.; AHMED, A. Is inflammation the cause of pre-eclampsia? *Biochemical Society Transactions*, v. 39, n. 6, p. 1619-1627, 2011.

REPORT, of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, v. 183, n. supl. 1, p. s1-s22, 2000.

RIELLA, L.V.; de MOURA, L. A. R., RIELLA, M. C. Anatomia renal. In: RIELLA, M.C. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

RIELLA, M. C.; PERCOITS-FILHO. Insuficiência renal crônica: fisiopatologia da uremia. In: RIELLA, MC. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 661-668.

ROMÃO JÚNIOR, J. E. Diretrizes brasileiras de doença renal crônica - Doença Renal Crônica: Definição Epidemiologia e Classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 26, n. 3 supl. 1, p. 1-3, 2004.

SASS, N. et al. Doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG). In: MORON, A. F.; CAMANO, L.; JÚNIOR, L. K. *Obstetrícia*. Barueri: Manole 2011; p. 951-71.

SESSO, R. C. C. et al. Diálise Crônica no Brasil - Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2011. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 34, n. 3, p. 272-277, 2012.

SESSO, R. Epidemiologia da doença renal crônica no Brasil e sua prevenção.
Disponível em:

<ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/cronicas/irc_prevprof.pdf>. Acesso em: 19 set. 2013.

SIBAI, B. M. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*, v. 102, n. 1, p. 181-192, 2003.

SIBAI, B. M.; DEKKER, G.; KUPFERMINC, M. Pre-eclampsia. *Lancet*, v. 365, n. 9461, p. 785-799, 2005.

SIBAI, B. M.; SARINOGLU, C.; MERCER, B. M. Eclampsia. VII. Pregnancy outcome after eclampsia and long-term prognosis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, v. 166, n. (6 Pt 1), p. 1757-1761, 1992; discussion 1761-3.

SIGIMOTO, H.; et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 278, n. 15, p. 12605-8, 2003.

SIMON, J.; GRAY, A.; DULEY, L. Magpie Trial Collaborative Group. Cost-effectiveness of prophylactic magnesium sulphate for 9996 women with pre-eclampsia from 33 countries: economic evaluation of the Magpie Trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 113, n. 2, p. 144-151, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Censo de diálise SBN 2012. Disponível em:< <http://www.sbn.org.br/> >. Acesso em: 12 de setembro 2013.

STEEGERS, E. A. et al. Pre-eclampsia. *Lancet*, v. 376, n. 9741, p. 631-644, 2010.

STEINBERG, G.;KHANKIN, E. V.:KARUMANCHI, A. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thombosis Research*, v. 123, n.2, p. 93-99, 2009

STILLMAN, I. E.; KARUMANCHI, S. A. The glomerular injury of pre-eclampsia. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 18, n. 8, p. 2281-2284, 2007.

STROUP, D.F.et.al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA*.v.283, n.15,p.2008-2012, 2000.

VENKATESHA, S. et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature Medicine*, v. 12, n. 6, p. 642-649, 2006.

VIKSE, B. E. et al. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 359, n. 8, p. 800-809, 2008.

WANG, I. K.et.al. Association between hypertensive disorders during pregnancy and end-stage renal disease: a population-based study. *Canadian Medical Association Journal*, v. 185, n. 3, p. 207-213, 2013.

WELLS, G. A., et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2000.

WOLF, M. et al. Preeclampsia and future cardiovascular disease: potential role of altered angiogenesis and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 89, n. 12, p. 6239-6243, 2004.

WOOLCOCK, J. et al. Soluble Flt-1 as a diagnostic marker of pre-eclampsia. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 48, n. 1, p. 64-70, 2008.

7. ANEXOS

ANEXO I

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
CASE CONTROL STUDIES**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
COHORT STUDIES**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcomes of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

8. APÊNDICES

APÊNDICE I

ESTRATÉGIA DE BUSCA MEDLINE

#1	"Pre-Eclampsia"[Mesh]OR "Pre Eclampsia" OR "EPH Complex" OR "EPH Gestosis" OR "EPH Toxemias" OR "EPH Toxemia" OR "Toxemia, EPH" OR "Toxemias, EPH" OR "Gestosis, EPH" OR "Toxemia Of Pregnancy" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension" OR "Proteinuria Edema Hypertension Gestosis" OR "Toxemias, Pregnancy" OR "Preeclampsia/Eclampsia 1" OR "Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis"
#2	"Kidney Diseases"[Mesh] or "Kidney Diseases" or "Disease, Kidney" or "Diseases, Kidney" or "Kidney Disease"
#3	(Epidemiologic studies/) OR (Exp case control studies/) OR (Exp cohort studies/) OR (Case control.tw.) OR ((cohort adj (study or studies)).tw.) OR (Cohort analy\$.tw.) OR ((Follow up adj (study or studies)).tw.) OR ((observational adj (study or studies)).tw.) OR (Longitudinal.tw.) OR (Retrospective.tw.)
#4	#1 AND #2 AND #3

A sequência de palavras da busca #3 para estudo observacionais :

<http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#obs>

APÊNDICE II**ESTRATÉGIA DE BUSCA EMBASE**

1	Pre-Eclampsia/
2	(preeclamp: or pre-eclamp: or toxemi:).mp.
3	albumin:.mp.
4	albumin:adjcreatin:.mp.
5	albuminuria/
6	microalbumin:.mp.
7	kidney diseases/ or anuria/ or diabetic nephropathies/ or hepatorenal syndrome/ or hydronephrosis/ or hypertension, renal/ or kidney cortex necrosis/ or kidney diseases, cystic/ or kidney papillary necrosis/ or nephritis/ or nephrocalcinosis/ or nephrolithiasis/ or nephrosclerosis/ or nephrosis/ or perinephritis/ or renal artery obstruction/ or renal insufficiency/ or uremia/
8	kidney:.mp.
9	renal:.mp.
10	proteinuria/
11	proteinuri:.mp.
12	or/1-2
13	or/3-11
14	and 13
15	limit 14 to humans
16	cohort studies/ or longitudinal studies/ or follow-up studies/ or prospective studies/
17	case-control studies/ or retrospective studies/
18	exp disease progression/
19	morbidity/ or incidence/ or prevalence/
20	survival analysis/ or disease-free survival/
21	natural history.mp.
22	prognosis/ or disease-free survival/
23	mortality/ or cause of death/ or fatal outcome/ or survival rate/
24	or/16-23
25	15 and 24
26	from 25 keep 1-591

APÊNDICE V

FORMULÁRIO PARA EXTRAÇÃO DE DADOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Id	Artigo (Autor e ano)	
Local do estudo		
Período do estudo		
Método		
Participantes	Número de participantes	
	Critérios de inclusão	
	Critérios de exclusão	
	Idade	
	Gênero	
	Arrolados • n exposição • n controle	
	Avaliados • n exposição • n controle	
Exposição	Detalhes da Exposição	
	Controle	
Desfechos	Duração do seguimento	
	Desfechos primários	
	Desfechos secundários	
Risco de viés		
Notas		