

ATUALIZAÇÕES EM PRÉ-ECLÂMPsia - DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO

JÚLIA ARAUJO DE MEDEIROS¹; BIANCA DIOGO LESSA CASTRO¹; JÚLIA ALENCAR ALVES DO NASCIMENTO¹; SANDY ESTER FREIRE SOBRAL¹; CRISTINA PINHEIRO GITIRANA ROCHA¹; DANIEL DE SOUSA SOBRAL².

1 – Acadêmicas de Medicina do Centro Universitario Christus (UNICHRISTUS).

2 – Médico graduado pela Universidade de Fortaleza; residente em Ginecologia e Obstetrícia pela Maternidade-Escola Assis Chateaubriand.

Artigo submetido em: 13/07/2020

Artigo aceito em: 23/12/2020

Conflitos de interesse: não há.

RESUMO

A pré-eclâmpsia é um diagnóstico comum mundialmente e com incidência crescente, sendo a principal causa de mortalidade materna no Brasil, principalmente quando ocorre o desenvolvimento de suas formas mais graves, a síndrome HELLP e a eclâmpsia. Esta revisão busca, na literatura médica, as atualizações mais importantes para o entendimento desta patologia, trazendo dados das principais diretrizes dos mais recentes estudos da literatura médica, no intuito de incrementar mais conhecimentos aos profissionais de saúde, visando a tomadas de condutas mais assertivas a nível de prevenção, manejo e tratamento, visando a prevenção de complicações e melhores resultados materno-fetais. Foram selecionados 49 artigos nas bases de dados: SciELO, PubMed, NCBI e capítulos de livros com definições clássicas e atuais, dentre eles artigos em português e em inglês publicados entre 2015 e 2020, incluindo também as principais e mais recentes recomendações publicadas em diretrizes. Nos últimos anos, ocorreram algumas mudanças quanto ao diagnóstico e à conduta desta patologia, a fim de sensibilizar, tratar precocemente e mudar o desfecho de muitas gestações. Desta forma, o manejo correto do quadro e a assistência materno-fetal adequada são algumas das estratégias mais importantes que irão basear os *guidelines* atuais envolvendo pré-eclâmpsia. De acordo com esta revisão de literatura, foram vistas que as finalidades principais dessas diretrizes mais recentes baseiam-se no controle pressórico de manutenção e de resgate, na prevenção de convulsões e na abordagem das possíveis complicações de uma forma mais ágil e adequada.

Palavras-chave: Pré-Eclâmpsia; Hipertensão; Prevenção; Diagnóstico.

ABSTRACT

Pre-eclampsia is a common diagnosis worldwide with an increasing incidence, being the main cause of maternal mortality in Brazil, especially when occurs the development of its most severe forms, the HELLP syndrome and eclampsia. This review seeks, in the medical literature, the most important updates for the understanding of this pathology, bringing data from the main guidelines of the most recent studies in the medical literature, in order to increase the knowledge of health professionals, aiming at more assertive behaviors at the level of prevention, management and treatment, in order to prevent complications and achieve better maternal-fetal results. 49 articles were selected from the SciELO, PubMed, NCBI databases and classic and current definitions book chapters, among them articles in Portuguese and English published between 2015 and 2020, also including the main and most recent recommendations published in guidelines. In recent years, there have been some changes in the diagnosis and management of this pathology in order to raise awareness, treat early and change the outcome of many pregnancies. Therefore, correct management of the condition and adequate maternal-fetal care are some of the most important strategies which will underpin current guidelines involving pre-eclampsia. According to this literature review, it has

been seen that the main purposes of these more recent guidelines are based on maintenance and recovery pressure control, prevention of seizures, and addressing possible complications in a more agile and appropriate manner.

Keywords: Pre-Eclampsia; Hypertension; Prevention; Diagnosis.

Introdução

As síndromes hipertensivas são importantes causas de complicações em mulheres gestantes, estando entre as principais causas de morbimortalidade materna e neonatal. As desordens hipertensivas complicam em cerca de 2-8% das gestações e, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a pré-eclâmpsia/eclâmpsia responde de 10% a 15% das mortes maternas^(1,2).

Globalmente, 5% a 8% das gestantes são afetadas por essa doença e estima-se que 500.000 morrem a cada ano em decorrência de suas complicações^(3,4). Na América Latina, corresponde a 25% dos óbitos maternos. Acresça-se ainda que, no Brasil, a doença hipertensiva na gestação é considerada a principal causa de mortalidade materna, superando os quadros hemorrágicos, estes ocupando o primeiro lugar entre as causas de morte materna no mundo. Estima-se que a prevalência geral da pré-eclâmpsia no Brasil seja em torno de 5,2 casos a cada 1.000. Diante desse contexto, ressaltam-se as precárias condições socioeconômicas e o difícil acesso à assistência à saúde de qualidade como fatores estritamente associados à maioria dos óbitos evitáveis relacionados à pré-eclâmpsia^(2,5,-7).

Nesse sentido, deve-se enfatizar que essa enfermidade, por apresentar caráter multissistêmico, pode evoluir com desfechos desfavoráveis de várias formas. Eclâmpsia, acidente vascular cerebral hemorrágico, síndrome HELLP, insuficiência renal, edema agudo de pulmão, coagulopatias e insuficiência hepática estão entre os desfechos críticos. Ademais, essas mulheres ainda têm maiores risco de desenvolverem problemas de saúde futuros, como eventos cardiovasculares (insuficiência cardíaca, hipertensão, aterosclerose e cardi-

opatia isquêmica), síndrome metabólica e diabetes⁽⁸⁻¹⁰⁾. Assim, vale ainda salientar, que a expectativa de vida para essas mulheres, em decorrência de uma pré-eclâmpsia prematura, é 10 anos a menos comparado a população geral, em média⁽⁷⁾.

Já para o feto ou neonato, certas circunstâncias também podem determinar mau prognóstico, como insuficiência placentária, oligoâmnio, sofrimento fetal, morte intrauterina, trabalho de parto prematuro, baixo peso ao nascer, trombocitopenia, displasia broncopulmonar, retinopatia da prematuridade, paralisia cerebral e necessidade de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), sendo que essas condições podem ser associadas à prematuridade ou decorrer como consequência direta da pré-eclâmpsia. A longo prazo, para esses indivíduos, há também maiores riscos para desenvolvimento de resistência insulínica, diabetes, doença arterial coronariana, hipertensão, baixo desenvolvimento intelectual, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, distúrbios neuropsiquiátricos (transtorno do espectro autista - TEA, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade - TDAH), deficiência visual e problemas auditivos, por exemplo^(2, 7, 11-16).

Diante do exposto, são notórios os grandes desafios que os obstetras enfrentam na hora de ponderar os riscos e benefícios do alcance da maturação fetal no útero e da manutenção da gravidez. Por isso, conhecer a pré-eclâmpsia é fundamental para que se possa prever e prevenir essa doença e seus desfechos desfavoráveis, bem como conduzir e tratar suas ocorrências e complicações.

Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura médica nacional e internacional, buscando informações e atualizações importantes sobre o tema, incluindo as principais e mais recentes recomendações publicadas em diretrizes. Foram selecionados 49 artigos de 80, dos quais 31 foram excluídos, pois não apresentavam os critérios de inclusão necessários nas bases de dados. Dos trabalhos analisados, 40 eram do PubMed, cinco do Scielo, um do NCBI e três capítulos de livro. Destes, 43 estavam em inglês e seis em português. Dentre os trabalhos selecionados, três constituem Diretrizes de organizações profissionais renomadas, sendo estas: American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) e The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). A triagem das publicações científicas levou em consideração o título, o resumo e o ano de publicação, sendo selecionados os divulgados dentre os anos de 2015 - 2020, com exceção de trabalhos que definiram condutas atuais muito relevantes. Foram priorizados os periódicos com maiores níveis de evidências e consenso entre as sociedades médicas, sendo considerados estudos com grau de recomendação A, com nível de evidência 1A e 1B, e B, com nível de evidência 2A e 2B.

Resultados e Discussão

Atualmente, a pré-eclâmpsia é definida como a manifestação de hipertensão arterial identificada após a 20ª semana de gestação associada à lesão de órgãos-alvo, como proteinúria, trombocitopenia, disfunção hepática, insuficiência renal, edema agudo de pulmão ou sinais e sintomas neurológicos^(2,4). Ou seja, a antiga consideração para diagnóstico de pré-eclâmpsia acerca da necessidade de hipertensão e proteinúria presentes não é mais verdadeira⁽¹⁾. O **Quadro 1** mostra os critérios diagnósticos desta condição:

Quadro 1: Critérios Diagnósticos

Pressão arterial	Pressão arterial sistólica \geq 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica \geq 90 mmHg em duas ocasiões com intervalo de 4 horas <u>OU</u> Pressão arterial sistólica \geq 160 mmHg e/ou diastólica \geq 110 mmHg em duas ocasiões com intervalo de 30 minutos após decúbito lateral esquerdo
E	
Proteinúria	\geq 300 mg em 24h em amostra de urina <u>OU</u> Relação proteína/creatinina urinárias \geq 0,30 (gestação múltipla: \geq 0,4) - as unidades devem estar em mg/dL <u>OU</u> Leitura da fita de urina 1+ em duas ocasiões com intervalo de 4 a 6 horas ou \geq 2+ em qualquer amostra isolada
OU	
Presença de um critério de gravidade	<ul style="list-style-type: none"> - Pico pressórico: Pressão arterial sistólica \geq 160 mmHg OU Pressão arterial diastólica \geq 110 mmHg; - Lesão renal aguda: Creatinina \geq 1,1 mg/dL na ausência de nefropatia; oligúria (volume urinário $<$ 500 ml/24 horas); - Lesão hepática: Transaminases elevadas em mais que 2x o seu valor; - Dor epigástrica ou em quadrante superior direito: Não responsiva à medicação e sem outro diagnóstico - Acometimento neurológico: Eclâmpsia, alteração do estado mental, cegueira, acidente vascular cerebral, cefaléias severas, escotoma, obnubilação, turvação visual, amaurose, diplopia, torpor; - Complicações hematológicas: Trombocitopenia (contagem de plaquetas $<$ 100.000/μL), coagulação intravascular disseminada, hemólise; - Disfunção uteroplacentária: Restrição de crescimento fetal, alterações de dopplervelocimetria ou óbito fetal; - Acometimento pulmonar: Edema agudo de pulmão.

Em 1916, Zweifel já caracterizava a pré-eclâmpsia como "a doença das teorias". Diversas teorias e fatores têm sido sugeridos para tentar explicar sua causa, porém a maioria não tem sido confirmada⁽¹⁷⁾.

Ao longo dos anos, percebeu-se o surgimento de ainda mais hipóteses para explicar a etiologia da pré-eclâmpsia, no entanto chega-se à conclusão de o quão multifatorial é essa doença, sendo difícil que realmente exista apenas uma única explicação. Parece estar bem determinado que a pré-eclâmpsia ocorre com a presença do tecido placentário e se refere a uma entidade patológica multifatorial influenciada por causas am-

bientais, imunológicas e pela constituição genética das gestantes^(2,18).

Nos dias atuais, os aspectos imunológicos, como a quebra da tolerância imunológica e fatores genéticos, explicitando a predisposição genética, são aceitos mundialmente como teorias etiológicas. Além disso, a placentação deficiente, a lesão endotelial, associada à resposta inflamatória aumentada, e o envolvimento do estresse celular também estão associados à etiologia da doença. Com isso, existem evidências clínicas e experimentais que sugerem que a isquemia uteroplacentária leva ao aumento das concentrações circulantes de antiangiogênicos, fatores genéticos e desequilíbrios angiogênicos^(19,20).

Fisiologicamente, na gestação, ocorrem duas ondas de invasão trofoblástica, as quais permitirão uma adaptação circulatória materna adequada. A 1ª onda ocorre entre a 6ª e a 10ª semana e consiste em uma migração trofoblástica intravascular. A 2ª onda ocorre entre a 14ª e a 26ª semana de gestação, sendo ela intersticial, possuindo a função de destruir a camada multielástica das artérias espiraladas diminuindo, assim, a resistência desses vasos, permitindo o adequado fluxo sanguíneo para a circulação placentária^(20, 23, 24). Na pré-eclâmpsia, a invasão trofoblástica, principalmente durante a 2ª onda, não ocorre de forma adequada e, conseqüentemente, há um aumento da resistência nas artérias espiraladas e uma redução do fluxo útero-placentário, causando isquemia⁽²⁵⁾. Com a redução desse fluxo ocorre um gatilho, cuja origem ainda permanece desconhecida, que é responsável pela ativação endotelial, resultando em aumento do vasoespasmo, redução da permeabilidade capilar e ativação de alterações na cascata de coagulação⁽²⁶⁻²⁸⁾. Tais mecanismos são responsáveis pelos achados clínicos presentes na pré-eclâmpsia. Em decorrência do vasoespasmo pode ocorrer hipertensão, oligúria, isquemia hepática e cerebral. Devido ao aumento da permeabilidade capilar há edema, hemoconcentração e proteinúria, enquanto a ativação da coagulação, especificamente o sequestro

plaquetário, resulta em trombocitopenia^(4,29-31). Durante esse processo, há a retroalimentação do vasoespasmo e da ativação da coagulação através da produção de agentes vasoativos, prostaglandinas, óxido nítrico, endotelinas, citocinas e peroxidases lipídios^(2,3,4).

Ademais, tem-se percebido que um fator de risco importante para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia é a obesidade. Devido ao fato de esse grupo de pacientes já possuir um estado pró-inflamatório crônico que promove constante e progressiva disfunção e lesão endotelial. A junção com o componente imunológico e inflamatório da pré-eclâmpsia faz com que o progredir da doença seja tão provável^(21,22). Desse modo, é possível que em gestantes com fatores predisponentes, como obesidade, síndrome metabólica e doenças que cursam com resposta inflamatória crônica basal, alterações placentárias sutis possam induzir a forma clínica da doença^(33,34).

A história colhida na anamnese e o exame físico da paciente são fundamentais para identificar gestantes com fatores de risco e, conseqüentemente, norteadores para introdução de medidas que impactem e previnam o desenvolvimento clínico da doença. São classificadas como alto risco as pacientes que apresentam um dos seguintes fatores: hipertensão arterial crônica, diabetes tipo 1 ou 2, doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico ou síndrome do anticorpo antifosfolípide, gestação múltipla, doença renal crônica ou história de pré-eclâmpsia em gestação prévia^(1,2,35). Já os fatores de risco moderados são: primiparidade, idade materna > 35 anos, intervalo entre gestações maior que 10 anos, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² na primeira consulta ou história familiar de primeiro grau de pré-eclâmpsia^(2,35).

O uso de ácido acetilsalicílico (AAS) e a suplementação de cálcio possuem eficácia científica comprovada e são medidas recomendadas para prevenção de pré-eclâmpsia. Pacientes que possuem 1 fator de alto risco ou 2 fatores de risco moderado, já citados anteriormente, devem utili-

zar tais medicações com intenções preventivas. Propõe-se o uso de AAS 80-150 mg/dia à noite após a 12ª semana até a 36ª semana de gestação, idealmente iniciando antes da 16ª semana ^(2,35). Quanto à suplementação de cálcio, recomenda-se a dose de 1000-1500 mg/dia em pacientes com dietas pobres em cálcio (< 600 mg/dia). Importante ressaltar que não há embasamento para orientar repouso, restrição de sal na dieta, uso de vitaminas C, E e D, ômega-3 ou de enoxaparina, visando a prevenção da pré-eclâmpsia ^(7,36,37).

Em publicação atual, a FIGO propõe um fluxo interessante para o rastreamento de pré-eclâmpsia, considerando que seja realizado no primeiro trimestre a partir da pesquisa de fatores maternos, marcadores biofísicos e bioquímicos. Dessa forma, deve ser avaliado: história clínica, pressão arterial média, doppler das artérias uterinas (realizado no primeiro e segundo trimestre) e marcadores bioquímicos (especialmente PLGF - *serum placental growth factor*) ^(7,38).

A prevenção da morbimortalidade materna e fetal é o principal objetivo na conduta terapêutica da pré-eclâmpsia, que vai buscar: orientar/informar a paciente sobre os sinais de complicações do quadro clínico; fazer o encaminhamento correto para unidade de assistência terciária; prover uma assistência neonatal correta, com controle pressórico adequado e identificação precoce de alterações laboratoriais e avaliar o bem-estar fetal rotineiramente, visando o desenvolvimento adequado da gestação. Essas medidas agem em conjunto visando um equilíbrio entre consequências materno-fetais e os impactos da prematuridade ⁽²⁾.

Buscando a redução do agravamento do quadro hipertensivo e visando a possibilidade de que a gestação seja resolvida no tempo adequado, os anti-hipertensivos devem ser utilizados em gestantes portadoras de pré-eclâmpsia com o objetivo de manter a pressão arterial $\leq 135 \times 85$ mmHg durante a evolução da gestação ^(35,40). Os anti-hipertensivos mais indicados no tratamento de manutenção são nifedipina (primeira escolha

por estudos recentes), metildopa, labetalol (não disponível no Brasil) e hidralazina ^(1,35,42,43). Importante ressaltar que inibidores da enzima convertora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA II) são contraindicados durante a gestação, por estarem associados a lesão renal no feto ^(2,44). Em relação ao tratamento do pico hipertensivo, quando a pressão sistólica está ≥ 160 mmHg e/ou a diastólica está ≥ 110 mmHg, a droga de escolha deve ser iniciada dentro de 30 a 60 minutos do início do quadro e as mais recomendadas são: nifedipina oral (primeira escolha), hidralazina e nitroprussiato de sódio. Ao usar uma terceira classe de anti-hipertensivo, provavelmente a resolução da gestação já seja indicada ^(1,35,43,45). No Quadro 2 e 3 abaixo seguem as drogas anti-hipertensivas e suas respectivas apresentações e doses.

Quadro 2: Drogas Anti-Hipertensivas de Manutenção		
Medicamento	Apresentação	Posologia
Nifedipina	Comprimido 10 a 20 mg	20 a 60 mg/dia, 1 a 3x/dia
Metildopa	Comprimido 250 a 500mg	750 a 2000 mg/dia, 2 a 4x/dia
Hidralazina	Drágea 25 a 50mg	50 a 150 mg/dia, 2 a 4x/dia

Quadro 3: Drogas Anti-Hipertensivas de Resgate		
Medicamento	Apresentação	Posologia
Nifedipina	Comprimido 10 mg	10 mg a cada 20 a 30 min, máx 30 mg
Hidralazina	Ampola de 20 mg/20 mL por via intravenosa	5 mg a cada 20 min, máx de 45 mg
Nitroprussiato de sódio	Ampola de 50 mg/2 mL por infusão intravenosa contínua	0,5 a 10 mcg/kg/min

Ao se tratar da prevenção de eclâmpsia, o sulfato de magnésio é a droga mais indicada para isso ⁽⁴⁶⁾. A indicação de uso é forte diante de pré-eclâmpsia com sinais de gravidade ⁽³⁵⁾. Diante da administração do sulfato de magnésio, alguns sinais clínicos devem ser monitorados para verifi-

car o desenvolvimento de intoxicação pela droga, esses sinais seriam: perda do reflexo patelar, redução da frequência respiratória (< 16 ipm) e diurese reduzida (< 30 mL/hora). Importante ressaltar que em casos de resolução da gestação por pré-eclâmpsia com gravidade, deve-se manter sulfato de magnésio até 24h pós-parto ou após última convulsão ^(1,2,35,39).

No tocante aos limiares para considerar o parto prematuro, alguns podem contribuir, de forma importante, na decisão da resolução da gestação diante de um caso de pré-eclâmpsia grave. Dentre esses limiares, estão: incapacidade de controlar a pressão arterial materna, apesar do uso de três classes diferentes de anti-hipertensivos nas doses apropriadas; qualquer sinal sugestivo de síndrome HELLP; quadros neurológicos que não cursam com melhora (cefaléia, escotomas ou turvação visual); oximetria de pulso materna menor que 90%; eclâmpsia; descolamento prematuro de placenta e deterioração da vitalidade fetal, que pode ser avaliada a partir de dopplervelocimetria e cardiotocografia ⁽³⁵⁾. Diante da decisão pelo parto prematuro, o uso de corticóide para maturação pulmonar deve ser considerado e avaliado se idade gestacional entre 24 e 36 semanas e 6 dias, conforme propõe *guidelines* de 2017 e 2019 ^(1,2,47).

Sabe-se, atualmente, a partir de vários estudos, que caso atingida a estabilidade materno-fetal, levar a gestação até o mais próximo das 37 semanas está associado a melhores desfechos fetais e, conseqüentemente, menores complicações decorrentes da prematuridade ^(1,2,35,43,48,49).

Conclusão

Nos últimos anos, houve uma mudança no diagnóstico da pré-eclâmpsia a fim de sensibilizar, tratar precocemente e mudar o desfecho de muitas gestantes. Apesar dos avanços na prevenção e no tratamento, continua sendo uma enfermidade que requer bastante cuidado, devido ao seu elevado índice de morbidade e mortalidade materna

e fetal, principalmente, em países subdesenvolvidos, como o Brasil.

É uma comorbidade que necessita, na assistência pré-natal, da identificação de fatores de risco relacionados ao seu desenvolvimento para promover uma vigilância mais cuidadosa no sentido de diagnosticar os primeiros sinais e sintomas da doença. Depois de identificados, é de extrema importância que a atenção esteja voltada para o impedimento do agravamento do quadro e, assim, reduzir a morbimortalidade materna e perinatal.

A orientação da gestante, o seu encaminhamento correto e a assistência materno-fetal adequada são os pilares que fundamentam os guidelines atuais envolvendo pré-eclâmpsia, os quais irão, através do controle pressórico de manutenção, de resgate e da prevenção de convulsões, abordar e prevenir complicações da maneira mais ágil e adequada, de acordo com os estudos desenvolvidos.

Referências

1. Chronic Hypertension in Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin. No. 202.2019;133(1):1-25
2. Peraçoli JC, Borges VTM, et al. Pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Feminina - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. 2019;47(5):258-273.
3. Haugdahl HS, Sandsæter HL, Lysne M, Bjerkeset O, Uhrenfeldt L, Horn J. Postpartum lifestyle interventions among women with pre-eclampsia: a scoping review protocol. *BMJ Open*. 2020;10(5):e035507.
4. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275-289.
5. Amorim FCM, Neves ACN, Moreira FS, Oliveira DS, Nery IS. Perfil de gestantes com

- pré-eclâmpsia. *Rev Enferm online. UFPE.* 2017;11(4):1574-1483
6. Dadelszen P, Sawchuck D, Hofmeyr GJ, Magee LA, Bracken H, Mathai M, et al. PRE-EMPT (PRE-eclampsia-Eclampsia Monitoring, Prevention and Treatment): A low and middle income country initiative to reduce the global burden of maternal, fetal and infant death and disease related to pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2013;3(4):199-202.
 7. Poon, LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;145(1):1-33.
 8. Brouwers L, van der Meiden-van Roest AJ, Savelkoul C, et al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2018;125(13):1642-1654.
 9. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sergienko R, Sheiner E. Long-term maternal atherosclerotic morbidity in women with pre-eclampsia. *Heart.* 2015;101(6):442-446.
 10. Melchiorre K, Thilaganathan B, Giorgione V, Ridder A, Memmo A, Khalil A. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Cardiovascular Health. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:59.
 11. Aye IL, Lager S, Ramirez VI, Gaccioli F, Dudley DJ, Jansson T, et al. Increasing maternal body mass index is associated with systemic inflammation in the mother and the activation of distinct placental inflammatory pathways. *Biol Reprod.* 2014;90(6):129.
 12. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(1):1-19.
 13. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Pre-term birth and risk of type 1 and type 2 diabetes: a national cohort study. *Diabetologia.* 2020;63(3):508-518.
 14. Lu HQ, Hu R. Lasting Effects of Intrauterine Exposure to Preeclampsia on Offspring and the Underlying Mechanism. *AJP Rep.* 2019;9(3):275-291.
 15. Silva D, Colvin L, Hagemann E, Bower C. Environmental Risk Factors by Gender Associated With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *News J Am Acad Pediatr.* 2014;133(1):14-22.
 16. Walker CK, Krakowiak P, Baker A, Hansen RL, Ozonoff S, Hertz-Picciotto I. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatr.* 2015;169(2):154-162.
 17. Kahhale S, Francisco RP, Zugaib M. Pré-Eclâmpsia. *Rev Medicina.* 2018;97(2):226-234.
 18. Brew O, Sullivan MH, Woodman A. Comparison of normal and pre-eclamptic placental gene expression: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161504.
 19. Ngene NC, Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;141(1):5-13.
 20. Cunningham GF, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BC, et al. *Williams Obstetrics.* 24th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014.
 21. Walsh SW. Obesity: a risk factor for preeclampsia. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(10):365-370.
 22. Aye IL, Lager S, Ramirez VI, Gaccioli F, Dudley DJ, Jansson T, et al. Increasing maternal body mass index is associated with systemic inflammation in the mother and

- the activation of distinct placental inflammatory pathways. *Biol Reprod.* 2014;90(6):129.
23. Montenegro CAB, Filho JR. *Rezende Obstetrícia*. 13th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
 24. Zuigab M, Francisco RPV, Cançado SJB. *Zugaib obstetrícia*. 3rd ed. Barueri: Manole; 2016 (15).
 25. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta.* 2009;30(6):473-482.
 26. Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming. *J Physiol.* 2006;572(1):25-30.
 27. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(3):287-299
 28. Hung TH, Skepper JN, Burton GJ. In vitro ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am J Pathol.* 2001;159(3):1031-1043
 29. Deen WM. What determines glomerular capillary permeability? *J Clin Invest.* 2004;114(10):1412-1414.
 30. Sedeek M, Gilbert JS, LaMarca BB, Sholook M, Chandler DL, Wang Y, Granger JP. Role of reactive oxygen species in hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats. *Am J Hypertens.* 2008;21(10):1152-1156.
 31. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2281-2284.
 32. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;123(24):2856-2869.
 33. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(6):1667-1672.
 34. Cetina TC, Vázquez RM, Mejía DR, Godoy SP, Coronel A, Canto P. Higher prepregnancy body mass index is a risk factor for developing preeclampsia in Maya-Mestizo women: a cohort study. *Ethn Health.* 2017;23(6):682-690.
 35. Pre-eclampsia: Hypertension in pregnancy. National Institute for Health and Care Excellence. 2020; 22:1-23.
 36. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2014;160(10):695-703.
 37. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet.* 2005;365(9461):785-99.
 38. Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, et al. PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 2011;377(9761):219-227
 39. Feitosa FE, Paiva JP, Filho GB, Figueiredo ET. Síndromes Hipertensivas na Gestação. *MEAC.* 2020;23(9):1-12.
 40. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice [Review]. *Hypertension.* 2018;72(1):24-43
 41. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertensi-

on in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-31

42. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):908-910.
43. Norwitz ER. Preeclampsia: Management and prognosis [UpToDate]. Jun 2020, [acesso em 3 de junho de 2020]. Disponível em:
<https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-management-and-prognosis#H1>
44. Couper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2443-51
45. Sass N, Itamoto CH, Silva MP, Torloni MR, Atallah AN. Does sodium nitroprusside kill babies? A systematic review. *São Paulo Med J.* 2007;125(2):108-11.
46. Duley L. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet.* 1995;345(8963):1455-1463.
47. Roberts D, Dalziel SR, Brown J, Medley N. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. 2017(3) CD004454.
48. Broekhuijsen K, Baaren GJ, Pampus MG, Ganzevoort W, Sikkema JM, Sikkema, MD, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9986):2492-2501.
49. van der Tuuk K, Holswilder-Olde Scholtenhuis MA, Koopmans CM, van den Akker ES, Pernet PJ, Ribbert LS, et al.; HYPITAT

study group. Prediction of neonatal outcome in women with gestational hypertension or mild preeclampsia after 36 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(7):783-9

*** Autor correspondente:**

JÚLIA ARAUJO DE MEDEIROS
Rua Arquiteto Reginaldo Rangel, 155.
Email: juliaaraujom4@gmail.com