

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Saúde da Mulher

Luana Lopes de Toledo

**Marcadores clínicos e laboratoriais como preditores de eventos adversos  
maternos e neonatais em pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpsia precoce  
com critérios de gravidade**

**Belo Horizonte**

**2020**

**Luana Lopes de Toledo**

**Marcadores clínicos e laboratoriais como preditores de eventos adversos  
maternos e neonatais em pacientes com diagnóstico pré-eclâmpsia precoce  
com critérios de gravidade**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção de título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Henrique Vitor Leite.

Coorientador: Prof. Dr. Augusto Henriques Fulgêncio Brandão.

Área de concentração: Perinatologia

**Belo Horizonte**

**2020**

T649m Toledo, Luana Lopes de.  
Marcadores clínicos e laboratoriais como preditores de eventos adversos maternos e neonatais em pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpsia precoce com critérios de gravidade [recursos eletrônicos]. / Luana Lopes de Toledo. - - Belo Horizonte: 2020.  
53f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Henrique Vitor Leite.  
Coorientador (a): Augusto Henriques Fulgêncio Brandão.  
Área de concentração: Saúde da Mulher.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Pré-Eclâmpsia. 2. Complicações na Gravidez. 3. Previsões. 4. Dissertação Acadêmica. I. Leite, Henrique Vitor. II. Brandão, Augusto Henriques Fulgêncio. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WQ 215

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

### ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 9:00 horas do dia nove de outubro de dois mil e vinte, através da plataforma Lifesize da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de LUANA LOPES DE TOLEDO. A presidência da sessão coube ao Professora Henrique Vitor Leite-orientador. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Henrique Vitor Leite-UFMG, Augusto Henriques Fulgêncio Brandão-UFMG, Patrícia Goncalves Teixeira-UFMG, William Schneider da Cruz Krettlí-HC-UFMG. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: **MARCADORES CLÍNICOS E LABORATORIAIS COMO PREDITORES DE EVENTOS ADVERSOS MATERNO E NEONATAIS EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO PRÉ-ECLAMPسيا PRECOCE COM CRITÉRIOS DE GRAVIDADE**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a trata o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 09 de outubro de 2020.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por Henrique Vitor Leite, Professor do Magistério Superior, em 11/10/2020, às 08:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por William Schneider da Cruz Krettlí, Coordenador(a), em 26/10/2020, às 22:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Patrícia Goncalves Teixeira, Professora do Magistério Superior, em 27/10/2020, às 10:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Eura Martins Lage, Chefe de departamento, em 17/11/2020, às 15:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Augusto Henriques Fulgencio Brandao, Professor do Magistério Superior, em 24/03/2021, às 16:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 0303677 e o código CRC 5436F201.

Aos meus pais, por nunca pouparem esforços para garantir a realização dos meus sonhos e por todo incentivo e expectativa que me impulsionam sempre a tentar ser o meu melhor.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu estimado orientador, Professor Doutor Henrique Vitor Leite, por se fazer presente em todos os momentos que precisei ao longo de minha vida profissional, garantindo uma sensação de proteção inquestionável. Minha gratidão eterna ao senhor, Professor, que sempre soube exatamente quanto exigir de mim.

Ao meu co-orientador, Professor Doutor Augusto Henriques Fulgêncio Brandão, pelo auxílio incansável e ensinamentos sábios sobre pesquisa.

A Dra. Larissa Volpini, pela prontidão de ajudar em algumas etapas dessa dissertação e pelo rigor na construção de um banco de dados completo e rico.

Ao meu antigo professor e preceptor, atualmente amigo e chefe, Doutor William Schneider da Cruz Krettli, pelo apoio incondicional, por manter minha lucidez nos momentos de loucura da vida e por resgatar minha Fé.

Ao meu antigo preceptor, atualmente amigo e chefe, Doutor Henderson Lamaita, pela sensatez, profissionalismo e equilíbrio nos quais sempre me espelhei.

Aos funcionários da Pós-Graduação da Faculdade de Medicina, pela gentileza e contribuição com os trâmites necessários nesse processo.

A todas as pacientes, em especial as envolvidas no estudo, por contribuírem diariamente com meu aprendizado, garantindo que eu possa me tornar uma melhor pessoa e médica.

A minhas queridas amigas, Ludmila Porto, Daniela Guimarães, Marina Fistarol, Luciana Calazans, Paola Gaston e Diana Toledo, pelo encorajamento, pela parceria, pela presença nos momentos difíceis e pela companhia nos momentos de descontração.

Aos meus familiares, pela tolerância nas flutuações de humor e por serem minha segurança nos momentos difíceis.

*“Você não entra no mesmo rio duas vezes, porque, na  
segunda vez, nem o rio nem você são mais os mesmos”*

*Heraclito de Éfeso*

## RESUMO

**Introdução:** A pré-eclâmpsia (PE), especialmente em sua forma precoce (antes de 34 semanas), é uma das causas mais importantes de morbimortalidade materna e perinatal no mundo. Assim, é essencial o desenvolvimento de métodos objetivos de predição do risco de eventos adversos, que permitam o direcionamento da abordagem dessas pacientes, garantindo melhor prognóstico. **Objetivos:** Avaliar um marcador clínico e alguns marcadores laboratoriais como potenciais preditores de desfechos adversos em mulheres portadoras de PE precoce com critérios de gravidade. **Pacientes e métodos:** Foi realizada uma análise retrospectiva dos prontuários de 97 pacientes com PE precoce com critérios de gravidade, com parto entre 01/01/2014 e 31/12/2017 no Hospital Universitário Risoleta Tolentino Neves, em Belo Horizonte. A partir desse banco de dados, foram construídas curvas de Características de Operação do Receptor (curvas ROC), relacionando Pressão Arterial Média (PAM), Contagem plaquetária, Creatinina sérica e níveis de Aspartato Aminotransferase (AST) com complicações maternas e neonatais. **Resultados:** Das variáveis avaliadas, apenas a contagem de plaquetas apresentou área sob a curva (Area Under the Curve - AUC) com significância para predição de complicações neonatais. Já para predição de complicações maternas, AST e contagem de plaquetas tiveram AUC com significância. Os demais marcadores não apresentaram bom desempenho para serem usados na predição de desfechos adversos maternos ou neonatais. **Conclusão:** O estudo atual permite concluir que a AST e a contagem plaquetária podem ser potenciais marcadores do risco de complicações em pacientes com PE precoce com critérios de gravidade.

**Palavras-chave:** Pré-eclâmpsia. Complicações. Desfechos adversos. Predição.

## ABSTRACT

**Introduction:** Pre-eclampsia (PE) is still one of the most important causes of maternal and perinatal morbidity and mortality in the world, especially when its early manifestations (before 34 weeks) are considered. Therefore, it is essential to focus on developing objective methods to predict the risk of adverse outcomes in these patients. This enables an individualized clinical approach, potentially assuring better prognosis. **Objectives:** Evaluate a clinical and some laboratorial markers as potential predictors of adverse outcomes in women with early and severe PE. **Patients and Methods:** A retrospective analysis of charts was conducted, selecting 97 patients with early and severe PE who gave birth under 34 weeks, between 01/01/2014 and 31/12/2017 in Risoleta Tolentino Neves Hospital, in Belo Horizonte. Using the data collected, Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves were developed, relating Medium Arterial Pressure, platelet count, serum creatinin levels, and Aspartate Aminotransferase (AST) levels with maternal adverse outcomes and neonatal adverse outcomes. **Results:** Amongst evaluated variables, only platelet count presented an Area Under The Curve (AUC) significant enough to predict neonatal complications. For predicting maternal adverse outcomes, AST and platelet count had a significant AUC. However, the other markers did not demonstrate a good performance as predictors of adverse maternal or neonatal outcomes. **Conclusion:** The present study shows that AST and platelet count can be used as potential markers of the risk of complications in patients with early and severe PE.

**Key-words:** Preeclampsia. Complications. Adverse outcomes. Prediction.

## LISTA DE QUADROS, TABELAS E GRÁFICOS

Quadro 1 - Critérios diagnósticos de PE – adaptado de ACOG Practice Bulletin Gestational Hypertension and Preeclampsia .....	22
Quadro 2 - Complicações da PE grave – adaptado de B. Sibai, <i>et al.</i> , Preeclampsia, Lancet 365 (2005) .....	27
Quadro 3 – Fatores de risco para PE – adaptado de ACOG Practice Bulletin Gestational Hypertension and Preeclampsia .....	32
Tabela 1- Características clínicas (média) das pacientes incluídas no estudo.....	45
Tabela 2: Avaliação da Sensibilidade e Especificidade para diferentes pontos de corte de PAM na curva ROC 1 .....	49
Tabela 3: Avaliação da Sensibilidade e Especificidade para diferentes pontos de corte de Creatinina sérica na curva ROC 2.....	50
Tabela 4: Avaliação da Sensibilidade e Especificidade para diferentes pontos de corte de AST sérica na curva ROC 3 .....	51
Tabela 5: Avaliação da Sensibilidade e Especificidade para diferentes pontos de corte de contagem de plaquetas na curva ROC 4 .....	52
Tabela 6: Avaliação da Sensibilidade e Especificidade para diferentes pontos de corte de PAM na curva ROC 5.....	53
Tabela 7: Avaliação da Sensibilidade e Especificidade para diferentes pontos de corte de Creatinina sérica na curva ROC 6.....	54
Tabela 8: Avaliação da Sensibilidade e Especificidade para diferentes pontos de corte de AST sérica na curva ROC 7 .....	55

Tabela 9: Avaliação da Sensibilidade e Especificidade para diferentes pontos de corte de contagem de plaquetas na curva ROC 8 .....	56
Tabela 10: Qualidade do diagnóstico das curvas ROC conforme AUC - Fonte: Martinez, Louzada-Neto e Pereira (2003).....	57
Tabela 11: Avaliação da qualidade das curvas ROC de cada uma das variáveis para predição de desfechos adversos maternos .....	57
Tabela 12: Avaliação da qualidade das curvas ROC de cada uma das variáveis para predição de desfechos adversos neonatais.....	58
Curva ROC 1: Avaliação da PAM para predição desfechos adversos maternos .....	49
Curva ROC 2: Avaliação da Creatinina sérica para predição desfechos adversos maternos.....	50
Curva ROC 3: Avaliação da AST sérica para predição desfechos adversos maternos .....	51
Curva ROC 4: Avaliação da contagem de plaquetas para predição desfechos adversos maternos .....	52
Curva ROC 5: Avaliação da PAM para predição desfechos adversos neonatais.....	53
Curva ROC 6: Avaliação da Creatinina sérica para predição desfechos adversos neonatais .....	54
Curva ROC 7: Avaliação da AST sérica para predição desfechos adversos neonatais.....	55
Curva ROC 8: Avaliação da contagem de plaquetas para predição desfechos adversos neonatais.....	56

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**ACOG** – American College of Obstetricians and Gynecologists

**AIG** – Peso fetal adequado para a idade gestacional

**ALT** – Alanina Aminotransferase

**AST** – Aspartato Aminotransferase

**AUC** - Area Under the Curve (Área sob a curva)

**AVC** - Acidente Vascular Encefálico

**BRA** - Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina

**CIUR** – Crescimento Intra-Uterino Restrito

**DM** – Diabetes Mellitus

**DNV** - Declarações de Nascidos Vivos

**DO** - Declarações de Óbito

**DPP** – Descolamento de Placenta

**HAC** – Hipertensão Arterial Crônica

**HAG** – Hipertensão Arterial Gestacional

**HELLP (Síndrome)** – Hemolysis; Elevated Liver enzymes; Low Platelets

**IC** – Intervalo de Confiança

**IECA** - Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**ISSHP** - Sociedade Internacional para o Estudo de Hipertensão na Gravidez

**LES** – Lúpus Eritematoso Sistêmico

**LDH** – Desidrogenase láctica

**PA** – Pressão Arterial

**PAD** – Pressão Arterial Diastólica

**PAM** – Pressão Arterial Média

**PAS** – Pressão Arterial Sistólica

**PE** - Pré-Eclâmpsia

**PIERS** – Pre Eclampsia Integrated Estimate of Risk (Estimativa de Risco Integrada na PE)

**PREP** – Prediction of Risks in early-onset Pre-eclampsia (Predição de riscos na PE precoce)

**ROC (curva)** - Características de Operação do Receptor

**SAAF** – Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**UFMG** – Universidade Federal de Minas Gerais

**UTI** - Unidade de Terapia Intensiva

**VPP** - Valor Preditivo Positivo

**VPN** - Valor Preditivo Negativo

# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução .....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>Revisão de literatura .....</b>	<b>18</b>
2.1	<i>Desordens hipertensivas da gravidez .....</i>	<i>18</i>
2.2	<i>Hipertensão Arterial Crônica (HAC).....</i>	<i>18</i>
2.3	<i>Hipertensão Arterial Gestacional .....</i>	<i>20</i>
2.4	<i>Pré-eclâmpsia.....</i>	<i>21</i>
2.4.1	Definição atual .....	21
2.4.2	Proteinúria.....	23
2.4.3	Fisiopatologia .....	24
2.4.4	Pré-Eclâmpsia Sobreposta.....	25
2.4.5	Classificação .....	25
2.4.6	Complicações .....	26
2.4.7	Fatores de risco .....	30
2.4.8	Estratégias de prevenção .....	31
2.4.9	Predição.....	32
2.4.10	Abordagem clínica .....	36
<b>3</b>	<b>Objetivos .....</b>	<b>42</b>
3.1	<i>Objetivo geral.....</i>	<i>42</i>

3.2	<i>Objetivos específicos</i> .....	42
<b>4</b>	<b>Pacientes e Métodos</b> .....	<b>43</b>
4.1	<i>Pacientes</i> .....	43
4.2	<i>Critérios de Inclusão</i> .....	43
4.3	<i>Critérios de exclusão</i> .....	43
4.4	<i>Métodos</i> .....	44
4.5	<i>Análise estatística</i> .....	46
<b>5</b>	<b>Resultados</b> .....	<b>48</b>
<b>6</b>	<b>Discussão</b> .....	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>Conclusão</b> .....	<b>63</b>
<b>8</b>	<b>Referências bibliográficas</b> .....	<b>64</b>
<b>9</b>	<b>Anexos</b> .....	<b>69</b>

## 1 Introdução

Durante o curso de medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), percebi meu interesse sobre a pesquisa e a docência. Minha imersão nessas áreas se iniciou através de monitorias de matérias da faculdade e por uma iniciação científica no Centro de Referência em Neurofibromatose do Hospital das Clínicas da UFMG. Pude desenvolver a habilidade de transmitir conhecimento nas monitorias e realizei minhas primeiras publicações científicas durante meu acompanhamento do serviço de Neurofibromatose, sob a orientação do Dr. Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues e Dr. Nilton Alves de Rezende.

Após a conclusão da Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia, tive a oportunidade de trabalhar como professora de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG e da FAMINAS, permanecendo envolvida no âmbito da docência. Viso concluir agora o Mestrado em Saúde da Mulher, dando mais um passo no caminho da vida acadêmica.

Inicialmente, meu estudo seria uma avaliação do efeito do uso do fenobarbital na redução da icterícia neonatal em fetos de gestantes isoimunizadas acompanhadas no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG. Infelizmente, não conseguimos avançar no estudo por dificuldades encontradas na análise dos dados. Esta proposta acabou consumindo muito do meu tempo dedicado ao mestrado, pois todas as etapas de levantamento de dados e revisão da literatura foram realizadas. Espero que este estudo ainda possa ser desenvolvido por sua relevância, especialmente no contexto de um país subdesenvolvido.

Conversando com meus orientadores, vislumbramos a possibilidade de estudar marcadores que pudessem auxiliar na predição das complicações de pacientes com a forma com critérios de gravidade de pré-eclâmpsia (PE) e, possivelmente, também na redução das complicações relacionadas a esta doença.

Meu interesse neste estudo se deve ao impacto epidemiológico da PE: é uma condição reconhecida como causa de morte de mais de 70.000 mulheres e 500.000 fetos e neonatos por ano, sendo uma das principais causas de mortalidade no período gravídico-puerperal. Além disso, é notável que a ocorrência de eventos adversos associados à PE é predominante em países de baixa ou média renda (1).

Dentre os quadros de gestantes com PE, a forma precoce, que ocorre antes de 34 semanas de gestação, apesar de menos frequente, tende a ser mais grave que a tardia, com um risco de morte materna até 20 vezes maior.

Muitos estudos vem sendo desenvolvidos com o objetivo de aprimorar o rastreamento da PE, bem como ajudar na identificação daquelas pacientes com PE que apresentam risco aumentado de desenvolver complicações. Isso permite a implementação de protocolos de acompanhamento pré-natal baseados em evidência, com a detecção precoce e o controle adequado dos quadros hipertensivos na gravidez.

Em estudo realizado no nosso serviço, com seguimento de pacientes da maternidade do Hospital Risoleta Tolentino Neves, a Dra. Larissa Volpini estudou critérios para a interrupção da gestação de pacientes com quadro de PE em sua forma precoce e com critérios de gravidade.

Buscamos, neste estudo atual, avançar um pouco mais nessa linha de conhecimento, com enfoque no que concerne a predição do risco de complicações da PE, partindo dos escores já propostos e dos potenciais impactos de sua

aplicação clínica. Essa elucidação visa permitir uma estratificação das pacientes com PE em diferentes grupos de risco, que irão direcionar diretamente as decisões clínicas.

## **2 Revisão de literatura**

### **2.1 Desordens hipertensivas da gravidez**

As desordens hipertensivas complicam de 5 a 10% das gestações no mundo, proporcionando aumento da morbimortalidade materna e perinatal (1). Enquanto nos países desenvolvidos 16% das mortes maternas podem ser atribuídas às desordens hipertensivas da gravidez, na América Latina, elas são responsáveis por quase 26% das mortes maternas (2).

Atualmente, define-se como hipertensão na gravidez a mensuração de uma Pressão Arterial Sistólica (PAS) maior ou igual a 140mmHg e/ou uma Pressão Arterial Diastólica (PAD) maior ou igual a 90mmHg, em duas medidas com intervalo ideal mínimo de 4 horas entre elas. Já a hipertensão grave se define por uma PAS maior ou igual a 160mmHg e/ou uma PAD maior ou igual a 110mmHg, também idealmente em duas mensurações, com intervalo de 4 horas entre elas, sendo, nesses casos, aceitas medidas com minutos de intervalo para evitar atraso na administração da terapia anti-hipertensiva (3).

Todos os tipos de hipertensão na gravidez devem ser valorizados por contribuírem com o aumento de riscos maternos e perinatais. Elas são classificadas em três grupos: Hipertensão Arterial Pré-existente ou Crônica (HAC), Hipertensão Arterial Gestacional (HAG) e Pré-Eclâmpsia (PE), sendo que esta última cursa com maiores riscos associados (1).

### **2.2 Hipertensão Arterial Crônica (HAC)**

Define-se como Hipertensão Arterial Crônica (HAC) aquela que já era presente antes da gravidez ou foi diagnosticada antes de 20 semanas. Em sua

maioria (86 a 89%), constituem casos de hipertensão essencial (primária) ou seja, de causa desconhecida. Porém, causas secundárias, como condições renais, endócrinas ou vasculares subjacentes devem ser consideradas, especialmente quando a hipertensão for resistente ao tratamento medicamentoso ou for diagnosticada antes dos 30 anos. Tem apresentado incidência crescente, justificável pela epidemia de obesidade e aumento da idade média da mulher ao engravidar.

Para este grupo de pacientes, são indicados alguns exames no início da gravidez para detectar acometimento pré-existente de órgãos-alvo e estabelecer o perfil basal da paciente, permitindo comparações subsequentes e evitando confusões diagnósticas na evolução do pré-natal. A propedêutica deve incluir eletrólitos, uréia e creatinina, hemograma, ALT, AST, relação proteína/creatinina em amostra única de urina ou proteinúria de 24 horas, avaliação de retina e eletrocardiograma ou ecocardiograma (3).

Gestantes com HAC apresentam risco aumentado de complicações em comparação com aquelas normotensas, como: acidentes vasculares encefálicos (AVC), edema pulmonar, falência renal, diabetes gestacional, PE, hemorragia pós-parto e morte. Os desfechos fetais também costumam ser piores, com maior incidência de Crescimento Intra-Uterino Restrito (CIUR), parto pré-termo e mortalidade perinatal. Por esse motivo, essas pacientes devem ser acompanhadas de forma rigorosa, monitorizando-se as condições fetais e mantendo vigilância sobre o desenvolvimento de sinais ou sintomas sugestivos de PE (4).

A interrupção da gestação nas mulheres com HAC não complicada, sem necessidade de medicações anti-hipertensivas é proposta a partir das 39 semanas. Se a paciente estiver em uso de anti-hipertensivos com bom controle pressórico, o parto pode ser sugerido a partir de 38 semanas. Somente os casos de descontrole

pressórico, apesar do uso de doses máximas de medicações anti-hipertensivas, podem requerer intervenções mais precoces (3). A conduta expectante após 40 semanas não é aconselhável, uma vez que parece cursar com riscos aumentados de complicações gestacionais (5).

### **2.3 Hipertensão Arterial Gestacional**

A Hipertensão Arterial Gestacional (HAG) afeta 5-10% das gestações, se desenvolvendo após 20 semanas em mulheres previamente normotensas, sem proteinúria ou sinais de gravidade associados (1).

Existe um questionamento se a HAG e a PE seriam entidades distintas ou espectros diferentes da mesma doença. Shen *et al.* em 2017 realizaram um estudo com o propósito de comparar fatores de risco e desfechos gestacionais entre mulheres com HAG e PE, sem HAC. Seus dados demonstraram que a HAG e PE compartilham a maioria dos seus fatores de risco, incluindo Índice de Massa Corporal (IMC) acima de 25, nuliparidade, Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 e 2, passado de PE e gestações múltiplas, sendo que o efeito desses dois últimos foi significativamente maior sobre a PE. Além disso, a PE foi associada com risco muito maior de vários desfechos adversos (cesariana, descolamento prematuro de placenta, CIUR, parto pré-termo e apgar de quinto minuto inferior a 7), com tendência de parto em idades gestacionais mais precoces. Em contrapartida, a HAG só aumentou discretamente o risco de parto pré-termo. Esses achados demonstram que, provavelmente, HAG e PE se tratam de condições distintas, com fisiopatologias diferentes (6).

De qualquer forma, mulheres com HAC ou HAG apresentam maior risco de desenvolvimento de PE, devendo, portanto, ser conduzidas com atenção.

## **2.4 Pré-eclâmpsia**

### **2.4.1 Definição atual**

A Pré-Eclâmpsia (PE), por sua vez, é uma desordem específica da gravidez, que se comporta como um estado de inflamação sistêmica exagerada (7). Sua definição mais atual, proposta pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) em 2019, caracteriza a PE pela manifestação de hipertensão após 20 semanas de gestação, com concomitante proteinúria ou presença de evidências clínicas ou laboratoriais de disfunção de órgãos-alvo (1). Dessa forma, mesmo na ausência de proteinúria, se classifica como PE quando qualquer um dos seguintes achados é encontrado associado ao quadro: pico hipertensivo (PAS maior ou igual a 160mmHg e/ou PAD maior ou igual a 110mmHg); trombocitopenia, com contagem plaquetária inferior a  $100.000 \times 10^9/L$ ; elevação de enzimas hepáticas acima do dobro do limite da normalidade, denotando alteração de função hepática; dor no hipocôndrio esquerdo ou epigastralgia persistentes, não explicados por outros diagnósticos; insuficiência renal com níveis séricos de creatinina acima do dobro do basal da paciente ou acima de 1,1mg/dL; edema pulmonar; surgimento de cefaléia não responsiva a analgésicos comuns e não justificável por outros diagnósticos; e alterações visuais – quadro 1 (2).

<b>Critérios diagnósticos de Pré-Eclâmpsia</b>	
<b>Pressão arterial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAS <math>\geq</math> 140 ou PAD <math>\geq</math> 90mmHg em 2 ocasiões com intervalo mínimo de 4 horas após 20 semanas de gravidez em mulher previamente normotensa</li> <li>• PAS <math>\geq</math> 160mmHg ou PAD <math>\geq</math> 110mmHg (hipertensão grave) que pode ser confirmada em curtos intervalos</li> </ul>
<b>E</b>	
<b>Proteinúria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinúria de 24 horas <math>\geq</math> 300mg OU</li> <li>• Relação proteína/creatinina <math>\geq</math> 0,3mg/dL OU</li> <li>• Proteinúria de fita <math>\geq</math> 1+ (se indisponibilidade de outros métodos)</li> </ul>
	<b>OU na ausência de proteinúria, surgimento de um dos seguintes:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia: contagem plaquetária <math>\leq</math> 100.000 x 10<sup>9</sup> /L</li> <li>• Insuficiência renal: creatinina sérica <math>&gt;</math> 1.1mg/dL ou acima do dobro da concentração basal</li> <li>• Alteração de função hepática: elevação das transaminases no mínimo o dobro do normal</li> <li>• Edema pulmonar</li> <li>• Cefaléia não responsiva à medicação e não justificável por outros diagnósticos OU sintomas visuais</li> </ul>

**Quadro 1** - Critérios diagnósticos de Pré-Eclâmpsia – adaptado de *ACOG Practice Bulletin Gestational Hypertension and Preeclampsia*

Conforme definição da Sociedade Internacional para o Estudo de Hipertensão na Gravidez (ISSHP 2014), a presença de sinais de disfunção útero-placentária, como CIUR ou alteração de Doppler da artéria umbilical, associada a

hipertensão também é considerada critério diagnóstico de PE (8). No entanto, como o CIUR é conduzido de forma semelhante em mulheres com ou sem PE, a ACOG removeu esse critério dos sinais de gravidade da doença (9).

A presença de edema não é mais usada como critério diagnóstico ou de gravidade da PE, por não apresentar sensibilidade ou especificidade para tal.

#### **2.4.2 Proteinúria**

Durante a gravidez, ocorre um aumento fisiológico do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular, de forma que níveis de proteinúria até 300mg em coleta de urina de 24 horas (padrão-ouro) ou relação proteína/creatinina até 0.3 mg/dL são considerados normais. Acima desse limiar, a proteinúria é considerada alterada. Idealmente, na coleta de 24 horas, o clearance de creatinina deve ser mensurado para garantir adequabilidade da amostra. Uma proteinúria de fita de 1+/4+ ou mais em amostra isolada de urina é considerada equivalente aceitável para fins diagnósticos se os demais métodos não estiverem disponíveis. Importante ressaltar que a proteinúria pode oscilar ao longo do dia, gerando resultados falso-negativos em caso de coleta aleatória.

A principal causa de proteinúria positiva na gravidez é a endoteliose glomerular provocada pela PE. Outras causas possíveis incluem outros tipos de doença glomerular ou tubular, ou ainda doenças não renais (1).

Existem vários estudos retrospectivos que sugerem uma associação entre níveis de proteinúria e risco de complicações.

Em 2018, pesquisadores de Campinas, realizaram uma análise retrospectiva de 293 pacientes, que corroborou com essa associação. As participantes foram divididas em três grupos conforme seus níveis de proteinúria de 24 horas na gravidez: proteinúria leve (entre 300mg e 2 gramas); proteinúria grave

(entre 2 e 5 gramas) e proteinúria maciça (acima de 5 gramas). Seus achados demonstraram piores desfechos maternos, fetais e neonatais nos grupos de proteinúria grave e maciça (10).

Atakan Tanacan, Erdem Fadiloglu e Mehmet Sinan Beksac em 2019 demonstraram que pacientes com valores altos de proteinúria de 24 horas eram diagnosticadas com PE em idades gestacionais mais precoces; desenvolviam mais critérios clínicos e laboratoriais de gravidade; além de apresentarem pior prognóstico materno e neonatal.

No entanto, ainda são necessários estudos prospectivos e melhores evidências para confirmar esses achados (11).

Assim, desde 2013, a ACOG deixou de considerar a proteinúria como critério essencial para o diagnóstico de PE e removeu a proteinúria maciça dos critérios de gravidade da doença, já que esta ainda apresenta correlação incerta com desfechos desfavoráveis materno-fetais (12).

### **2.4.3 Fisiopatologia**

Uma gestação normal depende de uma coordenação adequada de múltiplos processos inflamatórios e vasculares para um desenvolvimento ótimo da placenta. Alterações nesse processo são associadas a desfechos adversos gestacionais.

Apesar de todos os esforços, a fisiopatologia da PE ainda não foi totalmente elucidada. Vários mecanismos já foram aventados com a finalidade de explicar seu desenvolvimento, envolvendo fatores maternos e placentários. O principal mecanismo proposto nos estudos seria o modelo de “dois estágios”: um desenvolvimento inadequado da vascularização placentária no início da gestação – estágio 1, levaria a uma hipoperfusão placentária com liberação de fatores anti-

angiogênicos na circulação materna – estágio 2, resultando em um quadro materno generalizado de disfunção endotelial (13,14). Também se hipotetiza sobre o papel de uma possível reação imune do organismo materno à presença do feto, levando a uma ativação generalizada do sistema inflamatório, com consequente desenvolvimento dos sinais clínicos de PE (15).

A busca pela compreensão da fisiopatologia da doença permanece, para tornar possível a adoção de métodos preditivos capazes de identificar precocemente mulheres susceptíveis ao desenvolvimento de PE.

#### **2.4.4 Pré-Eclâmpsia Sobreposta**

Entre 20 e 50% das mulheres com hipertensão pré-existente podem desenvolver PE sobreposta. Esta tende a ser mais precoce e grave do que a PE isolada. Ela deve ser suspeitada quando, após 20 semanas de gravidez, ocorrer repentino descontrole pressórico; ou quando ocorrer positividade ou piora da proteinúria basal da paciente; ou ainda, se surgirem sintomas ou alterações de exames laboratoriais sugestivos de lesões de órgãos-alvo (3).

#### **2.4.5 Classificação**

Classifica-se a PE em dois grupos principais conforme sua apresentação clínica: PE sem critérios de gravidade e PE com critérios de gravidade. Os critérios de gravidade incluem: PAS  $\geq$  160mmHg; PAD  $\geq$  110mmHg, em 2 ocasiões com intervalo mínimo de 4 horas entre elas; trombocitopenia com contagem plaquetária abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup>; alteração de função hepática indicada por ascensão das transaminases para pelo menos o dobro da normalidade e dor epigástrica ou em hipocôndrio direito não responsiva a sintomáticos e não justificável por outros diagnósticos; insuficiência renal demonstrada por um aumento de creatinina de pelo menos o dobro do basal ou acima de 1.1mg/dL; presença de edema agudo de

pulmão, cefaléia irresponsiva à medicação sem outras causas prováveis e alterações visuais (2).

Devido ao caráter progressivo da doença, é mandatória uma reavaliação frequente das pacientes para detecção oportuna de sinais de gravidade (9).

Com relação a idade gestacional que se manifesta, ela pode ser classificada em precoce, quando ocorre antes das 34 semanas de gestação, correspondendo a aproximadamente 13% dos casos; ou tardia, quando se desenvolve após essa idade gestacional. A forma precoce, apesar de menos frequente, tende a ser mais grave que a tardia, com maior morbimortalidade materna e neonatal (16). Essas formas apresentam etiopatogenia aparentemente distintas, sendo que a forma precoce se correlaciona com a placentação e a tardia parece ser mais associada com algumas condições clínicas maternas.

Mulheres com PE precoce e com critérios de gravidade devem ser oportunamente submetidas a investigação de possíveis condições associadas como Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), doença renal subjacente ou Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAAF).

#### **2.4.6 Complicações**

A PE pode afetar os sistemas hematológico, cardiovascular, respiratório, neural, renal e hepatobiliar, causando disfunções orgânicas – quadro 2 (13, 17, 15).

Ananth CV *et al.* demonstraram, através de uma análise retrospectiva publicada em 2016, que mulheres com PE apresentam um risco de complicações graves quase 9 vezes maior do que mulheres normotensas (18). Vale ressaltar que a ocorrência de eventos adversos associados à PE é predominante em países de baixa ou média renda (1).

### **Complicações materno-fetais na PE com critérios de gravidade**

#### **Complicações maternas**

- Descolamento prematuro de placenta (1-4%)
- Coagulação intra-vascular disseminada ou Síndrome HELLP (10-20%)
- Edema ou aspiração pulmonar (2-5%)
- Insuficiência renal aguda (1-5%)
- Eclâmpsia (<1%)
- Insuficiência hepática ou hemorragia (<1%)
- Acidente vascular encefálico (raro)
- Morte (raro)
- Morbidade cardiovascular a longo prazo

#### **Complicações neonatais**

- Parto pré-termo (15-67%)
- Crescimento intra-uterino restrito (10-25%)
- Hipóxia ou lesão neurológica (<1%)
- Morte perinatal (1-2%)
- Morbidade cardiovascular a longo prazo associada com baixo peso ao nascer

**Quadro 2** - Complicações da PE com critérios de gravidade – adaptado de B. Sibai, *et al.*, Pre-eclampsia, Lancet 365 (2005)

Assim, além de uma avaliação clínica abrangente, gestantes com PE devem ser submetidas a exames complementares com o objetivo primário de detectar lesões de órgãos-alvo, que podem contribuir para o aumento do risco materno-fetal. Os exames geralmente recomendados na avaliação inicial são: teste urinário (amostra isolada ou 24h) para determinação de proteinúria; hemograma

completo; dosagem de creatinina; ácido úrico; AST; ALT; LDH. Ainda podem ser solicitados coagulograma e dosagem de bilirrubinas.

Achados comumente encontrados na PE incluem hemoconcentração; plaquetopenia por consumo aumentado; elevação de LDH sinalizando hemólise, com posterior elevação de bilirrubina; alterações de enzimas hepáticas relacionadas ao desenvolvimento de necrose periportal, podendo afetar os parâmetros de coagulação sanguínea (disfunção hepática); alterações de função renal associadas à contração do espaço intravascular com redução da taxa de filtração glomerular; e hiperuricemia consequente ao aumento da reabsorção e redução da excreção de ácido úrico nos túbulos proximais renais (2).

A avaliação ultrassonográfica fetal é importante para a estimativa do peso fetal e volume de líquido amniótico, bem como para avaliação de bem-estar fetal. A detecção de aumento de resistência das artérias uterinas na Dopplervelocimetria pode contribuir com o diagnóstico, sugerindo placentação inadequada. Esta, por sua vez, pode ter consequências fetais como CIUR, oligodrâmnio, descolamento prematuro de placenta (DPP) e estado fetal não tranquilizador.

Uma avaliação retrospectiva foi realizada por Balogun *et al.* em 2017 com o objetivo de comparar a morbidade materna e neonatal nas mulheres com PE pré-termo com sinais de gravidade com fetos com peso adequado para idade gestacional (AIG) versus fetos com CIUR. Seus dados demonstraram que gestações com PE pré-termo com sinais de gravidade e CIUR apresentam taxas mais elevadas de morbidade materna e neonatal do que aquelas com fetos AIG. Se confirmados esses achados através de outros estudos, a presença de CIUR pode vir a ser considerada como preditora de risco de desfechos adversos materno-fetais.

#### **2.4.6.1 Síndrome HELLP**

Uma das apresentações mais graves da PE, com altas taxas de morbimortalidade materna, é a Síndrome HELLP. Este acrônimo faz referência à apresentação clínica da doença, que cursa com hemólise (Hemolysis), elevação de enzimas hepáticas (Elevated Liver Enzymes) e baixa contagem de plaquetas (Low Platelets) (1). Os critérios diagnósticos são laboratoriais e incluem níveis de Desidrogenase Láctica (LDH) acima de 600mg/dL; AST e ALT acima do dobro da normalidade e plaquetopenia inferior a 100.000/mm<sup>3</sup> (2). Essas anormalidades se recuperam espontaneamente dentro de alguns dias após o parto, sem necessidade tratamento específico. Uma consideração importante é que nem todas as pacientes com HELLP apresentam hipertensão e proteinúria.

#### **2.4.6.2 Eclâmpsia**

A eclâmpsia é uma outra forma de complicação grave associada à PE, que pode ocorrer antes, durante ou depois do parto. Trata-se de episódio convulsivo tônico-clônico focal ou generalizado, que ocorre na ausência de outras etiologias mais prováveis.

Esse quadro geralmente é precedido de sinais de irritação cerebral como cefaléia frontal ou occipital grave e persistente, visão embaçada, fotofobia, hiperreflexia e alterações de estado mental. No entanto, esses sinais de iminência de eclâmpsia podem estar ausentes em uma minoria dos casos (19). Além disso, uma porcentagem significativa de mulheres pode não apresentar sinais clássicos de PE (hipertensão e proteinúria) antes do episódio convulsivo (2).

Essas convulsões tendem a ser auto-limitadas, sendo importante a garantia de via aérea, fornecimento de oxigênio e punção de acesso venoso para

administração de Sulfato de Magnésio, droga de escolha para manejo terapêutico do quadro (4). Essa medicação tem resultados superiores em relação a outros anticonvulsivantes para tratamento e prevenção de recorrência de crises convulsivas. Sua administração deve ser monitorizada e ele deve ser mantido até 24 horas após o parto (12).

Vale ressaltar que hipertensão ou proteinúria podem estar ausentes em até 15% das mulheres que desenvolvem HELLP e em até 38% daquelas que desenvolvem eclâmpsia (15).

#### **2.4.7 Fatores de risco**

Muitos fatores de risco são associados ao desenvolvimento de PE. As pacientes de risco devem receber atenção especial para que o diagnóstico de PE seja realizado precocemente.

Conforme resolução da American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) de 2019, eles podem ser classificados em dois grupos: fatores de alto risco ou fatores de risco moderado para PE – quadro 3.

Dentre os de alto risco podemos citar: passado de PE; gestações múltiplas; doenças renais crônicas; doenças auto-imunes; DM tipo 1 ou 2 e HAC.

Já os de risco moderado incluem: nuliparidade; idade materna acima de 35 anos; IMC acima de 30; história familiar de PE (mãe ou irmã); características sócio-demográficas (baixo nível sócio-econômico ou etnia Afro-Americana) e mau passado obstétrico.

#### **2.4.8 Estratégias de prevenção**

Existem atualmente poucas estratégias com ação preventiva confirmada nos estudos. A administração de vitamina C ou E, dieta hipossódica e repouso não se mostraram eficazes para prevenção de PE (9). A realização de atividades físicas parece reduzir o risco de PE. Além disso, curiosamente, o tabagismo apresenta efeito protetor para PE (2).

Considerando a hipótese de que um desequilíbrio no metabolismo de prostaciclina e tromboxane A2 esteja envolvido na patogênese da PE, foi aventado o possível uso da aspirina na prevenção da doença. Sua utilização, em baixas doses, promove uma inibição preferencial do tromboxane A2. Diante disso, recomenda-se que, aquelas mulheres que apresentam qualquer um dos fatores de alto risco ou mais de um fator de risco moderado, recebam aspirina em baixa dose (81mg/dia) para profilaxia de PE. Esta deve ser administrada ao deitar, iniciada entre 12 e 28 semanas de gestação (idealmente até 16 semanas) e mantida até o parto (2). Além disso, é sugerida suplementação de Cálcio (mínimo de 1 grama/dia) para mulheres com ingesta diária insuficiente para prevenção da PE (20).

<b>Nível de risco</b>	<b>Fatores de risco</b>	<b>Recomendação</b>
<b>Alto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Passado de PE</i></li> <li>• <i>Gestação múltipla</i></li> <li>• <i>Hipertensão crônica</i></li> <li>• <i>DM 1 ou 2</i></li> <li>• <i>Doença renal</i></li> <li>• <i>Doença auto-imune</i></li> </ul>	<i>Aspirina em baixa dose se o paciente apresentar um ou mais desses fatores de alto risco</i>
<b>Moderado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Nuliparidade</i></li> <li>• <i>Obesidade</i></li> <li>• <i>História familiar de PE</i></li> <li>• <i>Características sociodemográficas</i></li> <li>• <i>Idade <math>\geq</math> 35 anos</i></li> <li>• <i>História pessoal obstétrica de risco</i></li> </ul>	<i>Considerar aspirina em baixa dose se o paciente apresentar mais de um fator de risco moderado</i>
<b>Baixo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Gravidez anterior sem complicações</i></li> </ul>	<i>Aspirina não recomendada</i>

**Quadro 3** – Fatores de risco para Pré-Eclâmpsia – adaptado de ACOG Practice Bulletin Gestational Hypertension and Preeclampsia

### 2.4.9 Predição

Existe uma necessidade de aprimorar tanto a identificação precoce de mulheres com risco aumentado de desenvolver PE – predição da doença entre gestantes saudáveis - como a identificação daquelas com risco aumentado de desenvolver complicações, dentre as que já possuem diagnóstico de PE – predição de complicações entre gestantes com PE (1).

#### 2.4.9.1 Predição da Pré-Eclâmpsia

No que concerne à predição da PE, se iniciou uma busca por biomarcadores clínicos e laboratoriais passíveis de mensuração objetiva. Os métodos mais promissores atualmente são dosagens bioquímicas de fatores angiogênicos (especialmente Tirocino kinase-1 solúvel fms-like - sFlt1 e Fator de

Crescimento Placentário Reduzido - PGIF) e a Dopplervelocimetria das artérias uterinas. Porém, nenhum teste demonstrou acurácia suficiente para ser usado clinicamente de forma isolada (20), de forma que modelos multivariados tem sido propostos, incluindo preditores clínicos e laboratoriais.

Esse rastreamento (screening) da doença visa permitir uma estratificação de risco, com a adoção de intervenções preventivas quando indicadas e vigilância adequada das pacientes de alto risco, reduzindo a ocorrência de complicações.

#### **2.4.9.2 Predição de complicações em pacientes com pré-eclâmpsia**

A maioria dos critérios utilizados para fins de predição de risco para o desenvolvimento de complicações em pacientes com PE, é proveniente do modelo fullPIERS – Pre Eclampsia Integrated Estimate of Risk (Estimativa de Risco Integrada na PE) Von Dadelszen P. *et al.* 2011. Se trata de um escore que objetiva identificar, dentre as mulheres com PE, aquelas com maior risco de desfechos adversos nas 48 horas e nos 7 dias subsequente à admissão, baseando-se na história materna, sinais, sintomas e parâmetros laboratoriais nas primeiras 48 horas de avaliação. Este escore foi desenvolvido através de um estudo prospectivo e multicêntrico, envolvendo um coorte de 2023 mulheres com PE em 4 países (Canadá, Nova Zelândia, Austrália e Reino Unido) e demonstrou que a maioria dos “critérios de gravidade” considerados atualmente não funcionam como bons preditores de complicações maternas ou neonatais. As variáveis consideradas no cálculo são as seguintes: idade gestacional na admissão, dor torácica ou dispnéia, saturação de oxigênio, contagem de plaquetas, creatinina sérica e AST. Cada uma dessas variáveis foi associada de forma independente com os seguintes desfechos maternos desfavoráveis: mortalidade materna ou uma ou mais morbidades do

Sistema Nervoso Central (SNC), sistema cardiorrespiratório, hepático, renal ou hematológico.

O modelo fullPIERS foi criado em regiões desenvolvidas e inclui testes laboratoriais, enquanto o miniPIERS foi criado posteriormente para aplicação em contextos subdesenvolvidos e engloba apenas aspectos clínicos (7).

A habilidade de prever complicações maternas em mulheres com PE baseando-se em informações colhidas à admissão da paciente, permite otimizar a abordagem dessas pacientes, estratificando-as em diferentes categorias de risco e guiando decisões clínicas (21).

Com a finalidade de validação externa desse modelo, já foram desenvolvidos vários estudos. Um deles, desenvolvido em Recife em 2014, aplicou o fullPIERS retrospectivamente sobre uma amostra de 325 mulheres com PE com critérios de gravidade e confirmou sua utilidade para predição de complicações (22).

Alguns dos mesmos autores envolvidos na elaboração do modelo PIERS reavaliaram seu uso em um novo coorte de pacientes em 2009, corroborando os achados do estudo inicial no que diz respeito a identificação de mulheres sob maior risco de complicações. Nessa análise, foram inclusos os desfechos adversos perinatais, que não apresentaram correlação com a predição de risco pelo PIERS. No entanto, outros coortes ainda são necessários para determinar o poder de predição de risco desse modelo e de cada um de seus critérios individuais (12). Importante ressaltar que ele analisa apenas desfechos maternos, não incluindo desfechos adversos perinatais (7).

Thangaratinam S. *et al.* publicaram em abril de 2017 o estudo PREP – Prediction of Risks in early-onset Pre-eclampsia (Predição de riscos na PE precoce), um coorte prospectivo para desenvolvimento de um novo modelo preditor de

complicações especificamente na PE precoce. Os eventos adversos maternos foram o desfecho primário avaliado enquanto as complicações fetais e neonatais foram o desfecho secundário. A partir da avaliação de 946 mulheres com PE precoce no Reino Unido, eles desenvolveram 2 modelos: PREP-L e PREP-S.

O primeiro se trata de um modelo de regressão logística, para avaliar o risco geral de qualquer desfecho adverso materno. Ele inclui a idade materna, idade gestacional ao diagnóstico, história pregressa, PAS, relação proteína/creatinina urinária, contagem de plaquetas, ureia sérica, saturação de oxigênio, tratamento com anti-hipertensivos e administração de Sulfato de Magnésio (21).

Já o PREP-S é um modelo de análise de sobrevivência, para obter o estimativas do risco individual em intervalos diários, do diagnóstico até 34 semanas. Ele envolve as variáveis do PREP-L, acrescidas de hiperreflexia, ALT e creatinina sérica (21).

A performance desses modelos foi testada em coortes no Canadá e na Holanda, com boa habilidade preditiva de complicações. Das mulheres que participaram, 65% apresentaram ao menos um desfecho materno adverso do diagnóstico até a alta. As complicações maternas incluíam: morte materna; complicações neurológicas, hepáticas, cardiorrespiratórias, renais ou hematológicas; ou parto antes de 34 semanas. O PREP-L proporcionou estimativas de risco individual na PE precoce e o PREP-S demonstrou potencial para ser utilizado como instrumento de triagem de risco, permitindo mobilização de recursos e auxílio na decisão do momento ideal para interrupção da gestação. No entanto, ainda é necessário investigar os impactos do uso desses modelos nos desfechos materno-fetais (21,23).

Em 2017, um coorte prospectivo foi conduzido na África do Sul, com o objetivo de correlacionar níveis tensionais e desfechos adversos em gestantes com PE, utilizando um sistema automatizado para medida de PA. Eles observaram que mulheres que apresentaram níveis pressóricos mais elevados (PAS  $\geq$  160mmHg e/ou PAD  $\geq$  110mmHg) tinham maior risco de injúria renal, necessidade de uso de Sulfato de Magnésio e internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), do que aquelas com níveis de PA inferiores (24).

Essas ferramentas que auxiliam na identificação de mulheres com maior risco de complicações visam direcionar as decisões clínicas, dentre elas, a tomada de decisão do momento mais apropriado para o parto e a transferência oportuna das pacientes para centros terciários (1).

#### **2.4.10 Abordagem clínica**

Na condução de pacientes com PE, objetiva-se otimizar os desfechos fetais sem, no entanto, aumentar o risco materno. Com essa finalidade, pode ser necessário lançar mão de recursos terapêuticos para estabilizar as condições maternas e melhorar as condições fetais.

Em caso de hipertensão grave de manifestação aguda persistente por mais de 15 minutos, é recomendada terapia anti-hipertensiva intra-hospitalar, reduzindo a PAS para níveis inferiores a 160mmHg e a PAD para níveis inferiores a 110mmHg. Isso deve ser realizado o mais precocemente possível, de preferência dentro dos primeiros 60 minutos do diagnóstico (3), com a finalidade de prevenir complicações como insuficiência cardíaca congestiva, isquemia miocárdica, lesão ou falência renal e acidentes vasculares encefálicos (2).

Os medicamentos de primeira linha usados nessa situação são Nifedipino oral de ação rápida, a Hidralazina via parenteral ou Labetalol via parenteral (este

último indisponível no Brasil), mantendo monitorização rigorosa das condições maternas e fetais.

Para controle pressórico a longo prazo, uma ampla variedade de agentes podem ser usados, sendo os principais a Metildopa e o Nifedipino, com alvo pressórico de PAS 135mmHg e PAD 85mmHg. As exceções são os Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) e os Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRA), contraindicados na gestação por sua fetotoxicidade (1).

O Sulfato de Magnésio ( $MgSO_4$ ) permanece como a droga de escolha para prevenção e tratamento da eclâmpsia, naquelas mulheres com HAG ou PE com sinais de gravidade. A posologia preconizada é uma dose de ataque endovenosa de 4 a 6 gramas de  $MgSO_4$  em 20 a 30 minutos, seguida de uma manutenção de 1 a 2 gramas por hora. Além dessa finalidade, seu uso também deve ser considerado em situações de parto iminente em idades gestacionais inferiores a 32 semanas, com o objetivo de neuroproteção fetal. As pacientes em uso dessa medicação devem ser monitorizadas rigorosamente para pronta detecção de sinais sugestivos de intoxicação, como hiporreflexia, depressão respiratória e parada cardio-respiratória. Em caso de suspeita de intoxicação, deve ser realizada a dosagem de magnésio sérico, considerando o nível terapêutico entre 4 e 7 mEq/L. Esses efeitos podem ser antagonizados pela administração oportuna de gluconato de cálcio (12).

Apesar da redução de volume intravascular característica na PE, não existe benefício materno ou fetal em manter reposição de fluidos de rotina. Esta pode ser considerada previamente ao parto, a anestesia regional, a administração de hidralazina venosa ou na avaliação inicial de oligúria. Deve ser sempre cautelosa,

considerando o risco de desenvolvimento de edema pulmonar consequente ao aumento de permeabilidade vascular nessas pacientes (4).

Atualmente, o parto, com consequente remoção da placenta, é considerado a única cura para os transtornos hipertensivos da gravidez. O momento da interrupção da gravidez é definido de forma individualizada, balanceando o quadro clínico materno, as condições fetais e a idade gestacional em questão. Um parto muito precoce pode levar a graves complicações neonatais associadas a prematuridade, como doença da membrana hialina, hemorragia intraventricular, enterocolite necrotizante, entre outros. Por outro lado, a postergação do parto visando permitir maturação fetal pode exacerbar o risco materno, além de prolongar a permanência fetal em um ambiente potencialmente hostil.

Para auxiliar nessa decisão clínica, muitos estudos foram desenvolvidos comparando desfechos maternos e neonatais diante de uma abordagem expectante, que consiste em adiar o parto até o surgimento de uma indicação específica de intervenção materna ou fetal; ou intervencionista – parto por indução ou cesariana dentro de 48 horas, com ou sem corticoterapia (25).

Uma revisão de 6 estudos randomizados realizada pela Cochrane em 2018, comparou essas abordagens, entre 24 e 34 semanas de gravidez. Foi observado que a abordagem intervencionista cursava com maiores complicações neonatais. No entanto, seus achados não foram conclusivos com relação aos efeitos sobre a saúde materna (25).

O PHOENIX foi um estudo multicêntrico randomizado e controlado publicado em 2019, envolvendo 901 mulheres com PE entre 34 e 37 semanas, com o objetivo de auxiliar nesta definição. Ele realizou uma comparação dos desfechos do parto programado com aqueles da conduta expectante nessas idades

gestacionais. Seus resultados demonstraram uma redução na morbidade materna com um concomitante aumento das admissões em unidade intensiva neonatal nos partos programados (17).

Uma revisão de literatura publicada em 2017 na Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia compara os desfechos das condutas expectante e de parto imediato abaixo de 37 semanas. Ela observou que, na ausência de sinais de gravidade maternos ou comprometimento das condições fetais, o adiamento do parto nos casos de PE pré-termo garantiu melhora dos desfechos neonatais sem maiores prejuízos para a saúde materna (16).

Em geral, a maioria dos *guidelines* sugere que, no termo (após 37 semanas), o parto seja realizado ao diagnóstico de PE, garantindo a redução de riscos maternos sem aumentar os riscos perinatais. Por outro lado, em gestações pré-termo com PE sem sinais de gravidade, ainda não há consenso na literatura em relação ao momento ideal do parto. A maioria dos autores propõem adiar o parto (conduta expectante) com o objetivo de melhorar os desfechos perinatais, mantendo monitorização rigorosa das condições maternas e fetais (2). Nesse acompanhamento, se recomenda controle pressórico no mínimo a cada 6 horas e revisões laboratoriais a cada dois dias ou menos, além de avaliações de bem-estar fetal semanais ou mais frequentes, com ultrassonografia com Doppler e cardiotocografia. Caso se desenvolvam sinais de gravidade, devido a uma tendência de deterioração progressiva das condições materno-fetais com risco crescente de complicações, a antecipação do parto é indicada (16).

Possíveis sinais de gravidade indicadores de parto são: dificuldade de controle pressórico; queda progressiva da contagem plaquetária; evidências de hemólise; piora da função renal ou hepática; sintomas neurológicos persistentes;

epigastralgia, náuseas ou vômitos persistentes; eclâmpsia; edema pulmonar; DPP; CIUR grave ou estado fetal não tranquilizador (4).

Um estudo publicado na *Pregnancy Hypertension* em 2018 buscou quantificar na prática clínica a ocorrência de indicações para parto nas pacientes com PE acima de 32 semanas de gravidez. Ele corroborou com achados de outros estudos anteriores, demonstrando que a hipertensão materna de difícil controle foi a indicação mais comumente encontrada para o parto. Indicações fetais corresponderam a uma minoria dos casos, sendo mais frequentes em gestações pré-termo (26).

A dissertação de Mestrado da Dra. Larissa Volpini em 2019 pela Faculdade de Medicina da UFMG, avaliou retrospectivamente prontuários eletrônicos de 72 pacientes com PE precoce com critérios de gravidade do Hospital Risoleta Tolentino Neves de Belo Horizonte, Minas Gerais. Ela demonstrou, em consonância com a literatura que, dentre as indicações para interrupção da gravidez, a mais frequentemente encontrada nesse grupo de pacientes foi o descontrole pressórico materno, seguido por plaquetopenia, DPP e eclâmpsia. Apenas em um pequeno número dos casos (menos de 10%) a indicação para parto foi atribuível a condições fetais (27).

Geralmente, nos casos de PE precoce, o tempo entre o diagnóstico e o parto não excede uma semana, de forma que medidas como corticoterapia e transferência para centros de referência devem ser realizadas prontamente (16). Quando é necessária a interrupção da gestação antes do termo, a corticoterapia é aconselhável para acelerar a maturidade pulmonar fetal. No entanto, após 34 semanas o parto não deve ser adiado exclusivamente com essa finalidade.

Quando a PE se desenvolve em uma idade gestacional inferior a 24 semanas, ou seja, antes da viabilidade fetal, existe pouco benefício em prolongar a gestação com altas taxas de morbidade materna (65 a 71%) e mortalidade perinatal (acima de 80%) associadas (4).

A via de parto geralmente tem indicação obstétrica. Durante o trabalho de parto, tratando-se de quadros de alto risco, é recomendada a monitorização contínua da frequência cardíaca fetal (28) e controle da PA materna em intervalos regulares (3).

Após o parto, o controle pressórico segue como um desafio, considerando que existe uma tendência de elevação pressórica nesse período, associada à mobilização do volume extravascular para o compartimento intravascular. Assim, os níveis tensionais pós-parto geralmente são mais elevados do que durante a gestação, necessitando frequentemente de controle medicamentoso (3). Aos poucos, existe uma tendência de normalização dos níveis tensionais da maioria das mulheres, dentro de 6 a 7 semanas pós-parto, permitindo desmame progressivo das medicações anti-hipertensivas. Independentemente da normalização da PA, um aumento dos riscos cardiovasculares da mulher a longo prazo ainda persiste. Ademais, existe uma chance alta de recorrência da PE em gravidezes subsequentes. Diante disso, é recomendável um acompanhamento prolongado dessas pacientes, com aconselhamento reprodutivo, reforço da importância de um estilo de vida saudável e realização de intervenções preventivas quando indicado (10).

### **3 Objetivos**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar um marcador clínico e alguns marcadores laboratoriais, de uso rotineiro na assistência, como potenciais preditores de desfechos adversos maternos e neonatais em mulheres portadoras de PE precoce (<34semanas) com critérios de gravidade.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Avaliar o uso da PAM, contagem plaquetária, creatinina sérica, AST como preditores de desfechos adversos maternos na PE precoce, utilizando como parâmetro de avaliação o tempo de internação materna em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sendo tempo “curto” até dois dias e tempo “prolongado” maior ou igual a 3 dias.
- Avaliar o uso da PAM, contagem plaquetária, creatinina sérica, AST como preditores de desfechos adversos neonatais na PE precoce, utilizando como parâmetro de avaliação os óbitos fetais.

## **4 Pacientes e Métodos**

### **4.1 Pacientes**

Trata se de um estudo retrospectivo através da análise de prontuários eletrônicos de pacientes internadas na Maternidade do Hospital Risoleta Tolentino Neves. Foram recrutadas todas as pacientes diagnosticadas com PE com critérios de gravidade e/ou complicações, que tiveram parto abaixo de 34 semanas de gravidez entre 01 de Janeiro de 2014 e 31 de Dezembro de 2017. A busca pelas pacientes que atendiam as características exigidas foi realizada com base na relação das Declarações de Nascidos Vivos (DNV) e Declarações de Óbito (DO) fetais nesse período.

### **4.2 Critérios de Inclusão**

- Todas as pacientes com PE precoce com sinais de gravidade que tiveram parto até 34 semanas de gravidez no Hospital Universitário Risoleta Tolentino Neves entre 01 de Janeiro de 2014 e 31 de Dezembro de 2017.

### **4.3 Critérios de exclusão**

- Pacientes nas quais a indicação de parto não estivesse relacionada a PE e suas complicações.
- Pacientes com registros incompletos, faltando dados exigidos para a análise.

#### 4.4 Métodos

Esta análise foi conduzida para avaliar a correlação de alguns parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes com PE precoce (<34 semanas) com critérios de gravidade com desfechos desfavoráveis maternos e neonatais.

O diagnóstico de PE precoce foi realizado conforme os critérios definidos pela ACOG em 2013 e que faziam parte do protocolo da Maternidade do Hospital Risoleta Tolentino Neves na data da coleta de dados.

Para o propósito do estudo atual, o tempo de internação materna na UTI e a ocorrência de óbito fetal foram considerados, respectivamente, como os desfechos adversos primários maternos e neonatais analisados. Com relação ao tempo de internação materna em UTI, um período maior ou igual a três dias foi considerado “longo” e um período de dois dias ou menos como “curto”.

Os valores de “p” considerados estatisticamente significantes de 5%. Um intervalo de confiança (IC) de 95% foi adotado para medir a força das associações.

Obteve-se um número de partos com IG abaixo de 34 semanas em 2014 de 64, em 2015 de 78, em 2016 de 79 e em 2017 de 76, totalizando 297 partos no período. Através de uma avaliação dos registros dos prontuários, realizada pela mesma pessoa, foram incluídas todas as pacientes com diagnóstico de PE com critérios de gravidade e/ou complicações (103 pacientes), gerando o banco de dados.

Desse grupo, foram selecionadas para este estudo 97 pacientes que possuíam registro completo de todos os dados exigidos. As pacientes incluídas apresentaram idades gestacionais entre 24 e 33 semanas. Não houve nenhum caso com diagnóstico em idade gestacional inferior a 24 semanas. Não houve nenhum óbito materno por PE no período estudado.

Assim, foram incluídas nesse estudo 97 pacientes com PE precoce com critérios de gravidade, que possuíam registro completo, contendo as seguintes informações: nome, número de prontuário, contato, data da internação, idade, obesidade, passado de distúrbio hipertensivo, hipertensão crônica, diabetes gestacional, outras comorbidades, tabagismo, paridade, via dos partos anteriores, via do parto atual, diagnóstico, idade gestacional do diagnóstico, idade gestacional da interrupção da gestação, tempo entre diagnóstico e interrupção, PAS, PAD, PAM, proteinúria, uso de anti-hipertensivo na gestação, uso de anti-hipertensivo na internação, uso de Sulfato de Magnésio, cefaléia, epigastralgia, alterações visuais, creatinina, LDH, AST, ALT, ácido úrico, plaquetas, hemoglobina, hematócrito, bilirrubinas, peso fetal, líquido amniótico, alteração de Doppler, evolução fetal (vivo / óbito), evolução materna, tempo de internação fetal em UTI, tempo de internação materna em UTI, tempo de internação hospitalar materna, uso de anti-hipertensivo na alta.

Para fins de cálculo da Pressão Arterial Média (PAM) foi utilizada a seguinte fórmula:

$$PAM = \frac{PAS + (2xPAD)}{3}$$

Variável	Média
<b>Idade (anos)</b>	29,8 (14-43)
<b>Número de gestações</b>	1,2 (0-11)
<b>Idade gestacional ao diagnóstico</b>	30,5 (25-33)

**Tabela 1-** Características clínicas (média) das pacientes incluídas no estudo

#### 4.5 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) com número de CAAE: 09702419.5.0000.5149 (Anexo A).

Como a coleta de dados ocorreu após alta das pacientes, o consentimento das mesmas foi dispensado.

#### 4.6 Análise estatística

Não foi realizado cálculo amostral. Foram utilizadas para análise a totalidade das pacientes que preenchiam os critérios de inclusão.

Foram construídas curvas de Características de Operação do Receptor (curvas ROC), relacionando Pressão Arterial Média (PAM), Creatinina e AST; Contagem de plaquetas com:

- a) Desfechos maternos (avaliado pelo tempo de internação em CTI, sendo que a permanência foi considerada “curta” para um período de dois dias ou menos e “longa” para três dias ou mais)
- b) Desfechos neonatais (avaliado presença ou ausência de óbito fetal)

Para construção de curvas envolvendo PAM, Creatinina e AST, considerou-se “mais alterados” resultados maiores e para a construção de curvas envolvendo a contagem de plaquetas, considerou-se “mais alterados”, valores menores.

Para formulação dos resultados, foi considerada a Área Sob a Curva (Area Under the Curve - AUC), os intervalos de confiança e pontos de corte de cada variável com seus respectivos valores de sensibilidade e especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN).



## 5 Resultados

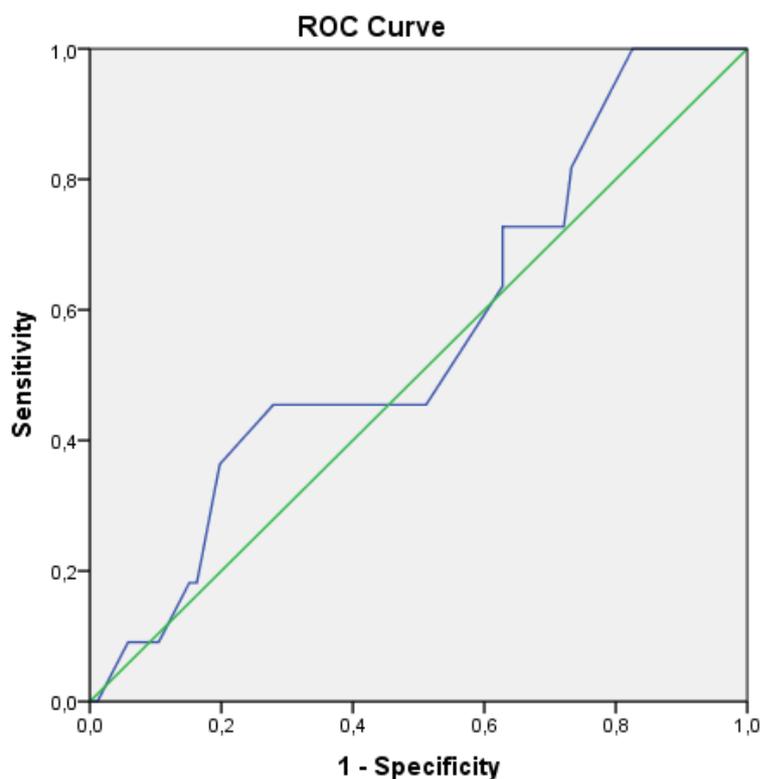
De um total de 297 partos realizados no período entre 01/01/2014 e 31/12/2017 no Hospital Universitário Risoleta Tolentino Neves, foram selecionadas 103 pacientes com PE precoce com critérios de gravidade. Destas, 6 pacientes foram excluídas por falta de dados, restando 97 pacientes para a análise.

Das pacientes que permaneceram, 17 (17,5%) foram encaminhadas à UTI sendo 16 no próprio Risoleta Tolentino Neves e uma paciente foi encaminhada para UTI de outro hospital. Dessa forma, o tempo de internação materna em UTI foi avaliado pela estadia das 16 pacientes que permaneceram no HRTN. A permanência mínima foi de 2 dias e a máxima de 25 dias, com uma média de estadia em UTI entre 7 e 8 dias.

Nesta avaliação, 11 pacientes apresentaram desfechos adversos maternos (internação em UTI “longa”  $\geq 3$  dias) e 10 desfechos adversos neonatais (óbito fetal).

As pacientes incluídas apresentaram idades gestacionais entre 24 e 33 semanas. Não houve nenhum caso com diagnóstico em idade gestacional inferior a 24 semanas.

Abaixo são demonstradas as curvas ROC elaboradas e individualizadas para cada um dos potenciais marcadores para desfechos adversos maternos e neonatais. Foram selecionados alguns pontos de corte relevantes para cada um dos marcadores, para análise de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN.

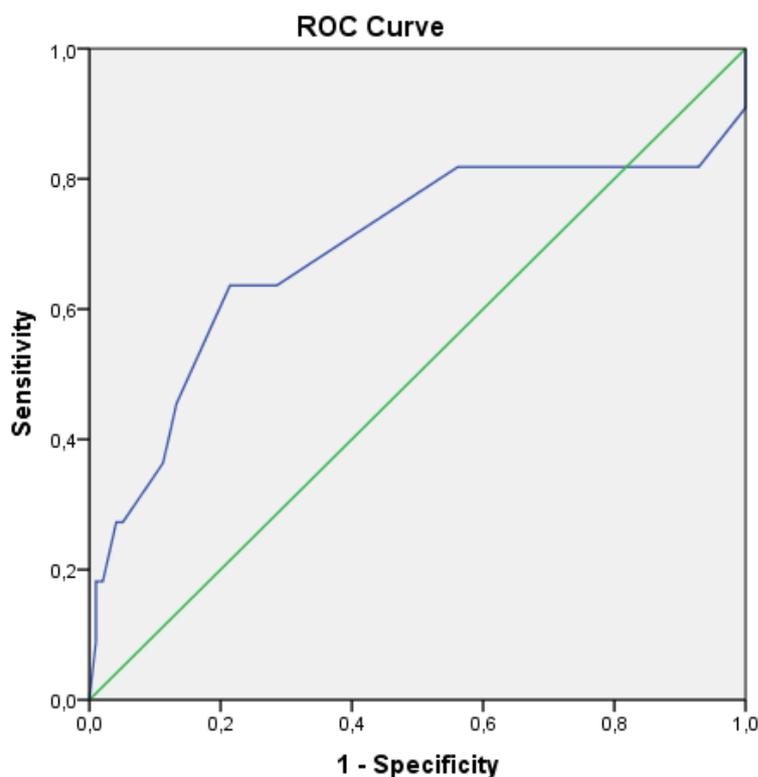


Diagonal segments are produced by ties.

**Curva ROC 1:** Curva de Características de Operação do Receptor (Curva ROC) avaliando o uso da Pressão Arterial Média (PAM) em pacientes com pré-eclâmpsia (PE) precoce com critérios de gravidade para predição de desfechos adversos maternos.

Pontos de corte:	Sensibilidade	Especificidade
107,5	100,0 %	3,5%
124,0	72,7%	37,2%
146,3	18,2%	84,9%
155,0	9,1%	94,2%

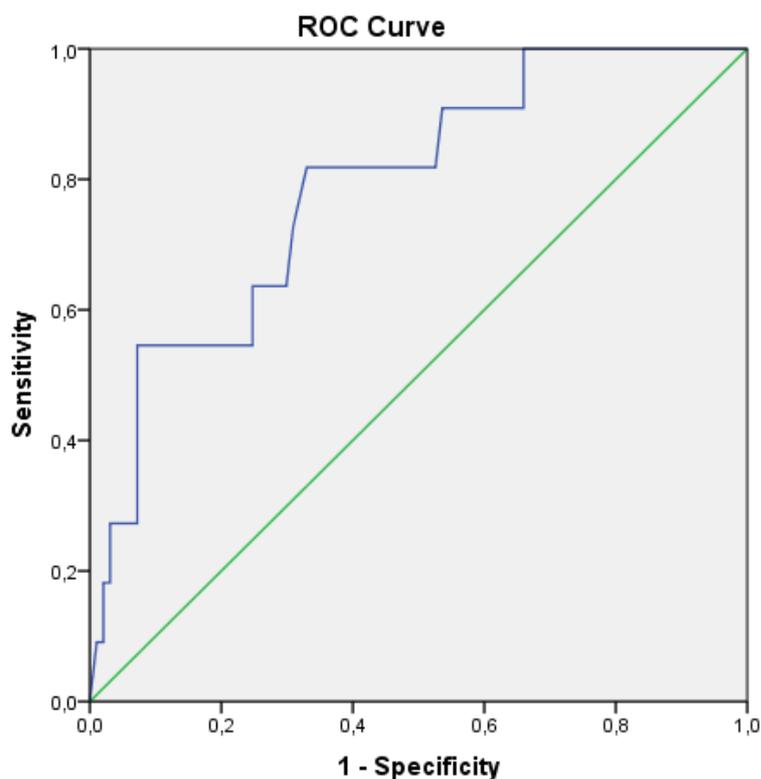
**Tabela 2:** Avaliação da Sensibilidade e Especificidade para diferentes pontos de corte de Pressão Arterial Média (PAM) na Curva de Características de Operação do Receptor 1 (Curva ROC 1).



**Curva ROC 2:** Curva de Características de Operação do Receptor (Curva ROC) avaliando o uso da Creatinina sérica em pacientes com pré-eclâmpsia (PE) precoce com critérios de gravidade para predição de desfechos adversos maternos.

Pontos de corte:	Sensibilidade	Especificidade
1,1	27,3%	94,9%
1,3	18,2%	99,0%
1,5	9,1%	99,0%

**Tabela 3:** Avaliação da Sensibilidade e Especificidade para diferentes pontos de corte de Creatinina sérica na Curva de Características de Operação do Receptor 2 (Curva ROC 2).

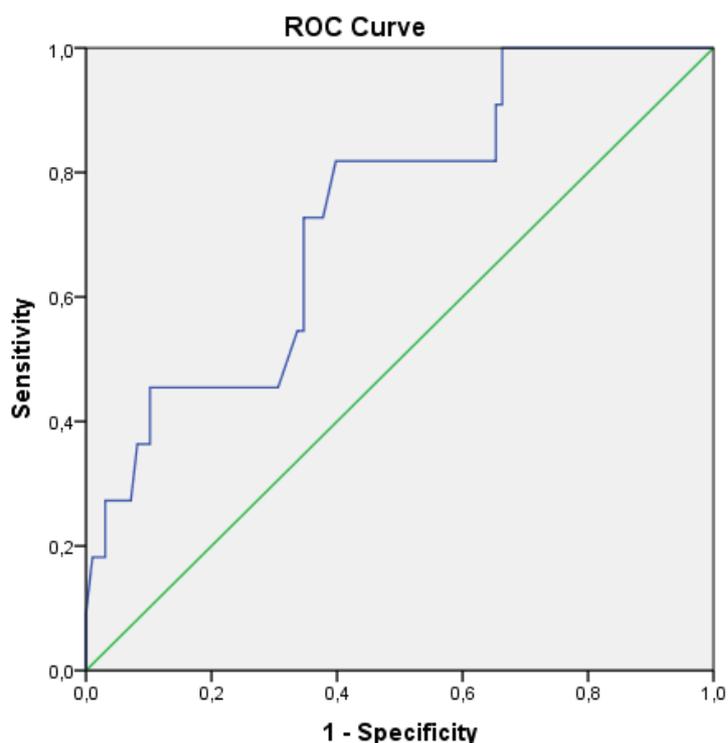


Diagonal segments are produced by ties.

**Curva ROC 3:** Curva de Características de Operação do Receptor (Curva ROC) avaliando o uso da Aspartato Aminotransferase (AST) sérica em pacientes com pré-eclâmpsia (PE) precoce com critérios de gravidade para predição de desfechos adversos maternos.

Pontos de corte:	Sensibilidade	Especificidade
35,5	90,9%	46,4%
74,5	63,6%	72,2%
372,0	54,5%	92,8%

**Tabela 4:** Avaliação da Sensibilidade e Especificidade para diferentes pontos de corte de Aspartato Aminotransferase (AST) sérica na Curva de Características de Operação do Receptor 3 (Curva ROC 3).

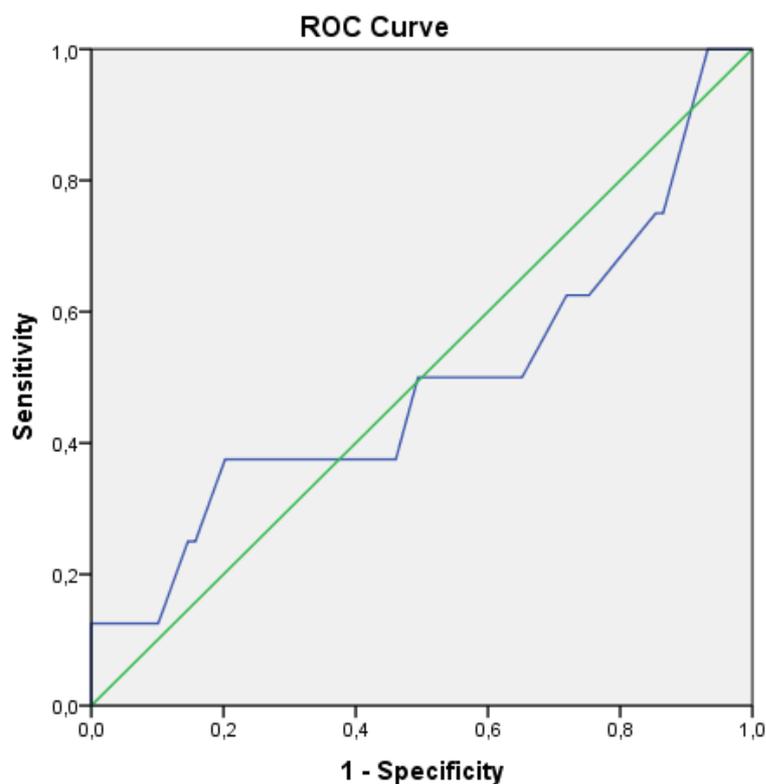


Diagonal segments are produced by ties.

**Curva ROC 4:** Curva de Características de Operação do Receptor (Curva ROC) avaliando o uso da contagem de plaquetas em pacientes com pré-eclâmpsia (PE) precoce com critérios de gravidade para predição de desfechos adversos maternos.

Pontos de corte:	Sensibilidade	Especificidade
50,5	18,2%	96,9%
71,0	36,4%	89,8%
100,0	45,5%	79,6%
151,0	81,8%	50,0%

**Tabela 5:** Avaliação da Sensibilidade e Especificidade para diferentes pontos de corte de contagem de plaquetas na Curva de Características de Operação do Receptor 4 (Curva ROC 4).

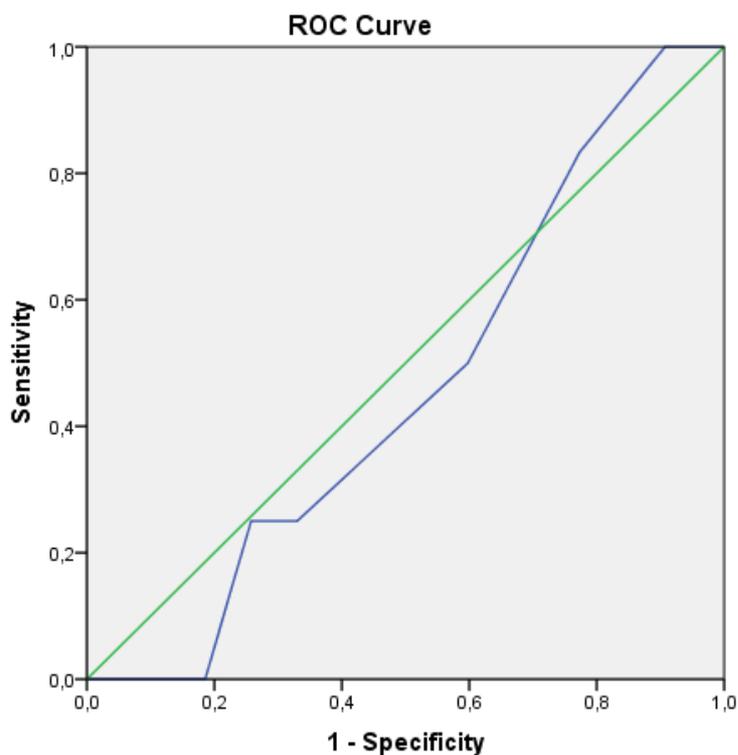


Diagonal segments are produced by ties.

**Curva ROC 5:** Curva de Características de Operação do Receptor (Curva ROC) avaliando o uso da Pressão Arterial Média (PAM) em pacientes com pré-eclâmpsia (PE) precoce com critérios de gravidade para predição de desfechos adversos neonatais.

Pontos de corte:	Sensibilidade	Especificidade
107,5	100,0%	3,4%
124,0	50,0%	34,8%
146,3	25,0%	85,4%
155,0	12,5%	94,4%

**Tabela 6:** Avaliação da Sensibilidade e Especificidade para diferentes pontos de corte de Pressão Arterial Média (PAM) na Curva de Características de Operação do Receptor 5 (Curva ROC 5)

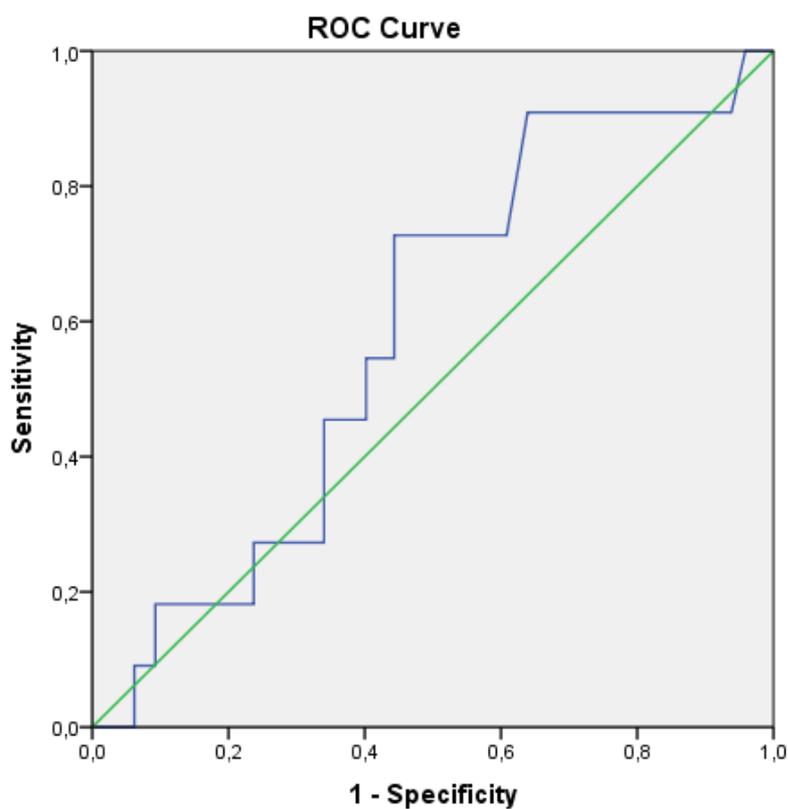


Diagonal segments are produced by ties.

**Curva ROC 6:** Curva de Características de Operação do Receptor (Curva ROC) avaliando o uso da Creatinina sérica em pacientes com pré-eclâmpsia (PE) precoce com critérios de gravidade para predição de desfechos adversos neonatais.

Pontos de corte:	Sensibilidade	Especificidade
1,120	0,0%	91,8%
1,350	0,0%	96,9%
1,500	0,0%	97,9%

**Tabela 7:** Avaliação da Sensibilidade e Especificidade para diferentes pontos de corte de Creatinina sérica na Curva de Características de Operação do Receptor 6 (Curva ROC 6).

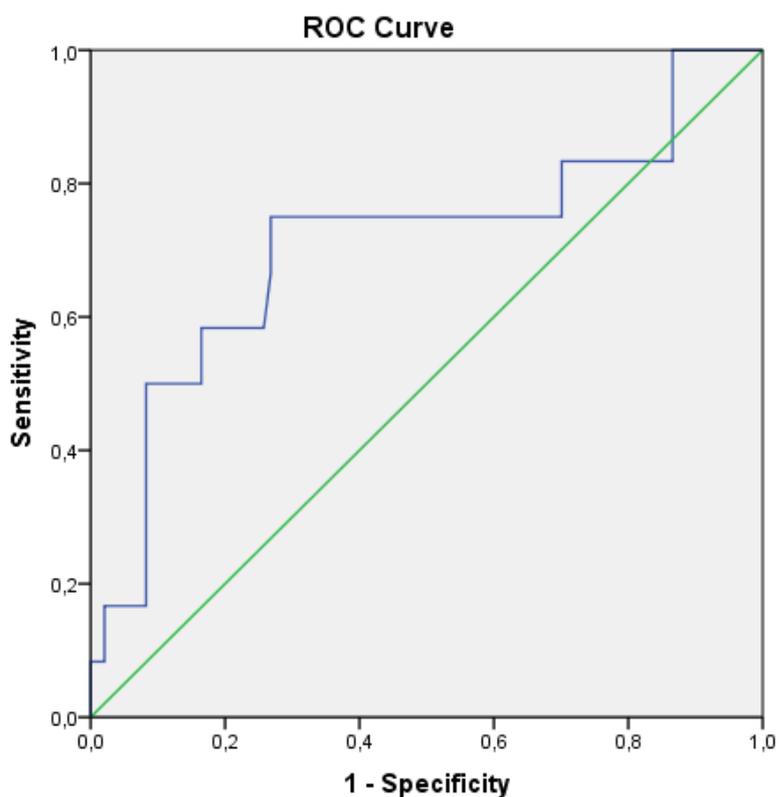


Diagonal segments are produced by ties.

**Curva ROC 7:** Curva de Características de Operação do Receptor (Curva ROC) avaliando o uso da Aspartato Aminotransferase (AST) sérica em pacientes com pré-eclâmpsia (PE) precoce com critérios de gravidade para predição de desfechos adversos neonatais.

Pontos de corte:	Sensibilidade	Especificidade
35,5	72,7%	44,3%
74,5	27,3%	68,0%
372,0	18,2%	88,7%

**Tabela 8:** Avaliação da Sensibilidade e Especificidade para diferentes pontos de corte de Aspartato Aminotransferase (AST) sérica na Curva de Características de Operação do Receptor 7 (Curva ROC 7).



Diagonal segments are produced by ties.

**Curva ROC 8:** Curva de Características de Operação do Receptor (Curva ROC) avaliando o uso da contagem de plaquetas em pacientes com pré-eclâmpsia (PE) precoce com critérios de gravidade para predição de desfechos adversos neonatais.

Pontos de corte:	Sensibilidade	Especificidade
50,5	16,7%	96,9%
71,0	50,0%	91,8%
100,0	58,3%	81,4%
151,0	75,0%	49,5%

**Tabela 9:** Avaliação da Sensibilidade e Especificidade para diferentes pontos de corte de contagem de plaquetas na Curva de Características de Operação do Receptor 8 (Curva ROC 8).

AUC	Qualidade do diagnóstico
0.9 a 1.0	Excelente
0.8 a 0.9	Bom
0.7 a 0.8	Regular
0.6 a 0.7	Ruim
0.5 a 0.6	Insignificante

**Tabela 10:** Qualidade do diagnóstico das Curvas de Características de Operação do Receptor (Curvas ROC) conforme Área sob a curva (Area Under the Curve – AUC).  
Fonte: Martinez, Louzada-Neto e Pereira (2003).

Variável	AUC	IC	Interpretação
<b>Contagem de plaquetas</b>	0.733	0.586-0.881	Regular
<b>AST</b>	0.788	0.653-0.922	Regular
<b>Creatinina</b>	0.690	0.481-0.899	Ruim
<b>PAM</b>	0.562	0.387-0.737	Insignificante

**Tabela 11:** Avaliação da qualidade do diagnóstico das Curvas de Características de Operação do Receptor (Curvas ROC) de cada uma das variáveis para predição de desfechos adversos maternos. AUC: Area Under the Curve (Área sob a curva); IC: Intervalo de Confiança; AST: Aspartato Aminotransferase; PAM: Pressão Arterial Média.

Variável	AUC	IC	Interpretação
<b>Contagem de plaquetas</b>	0.710	0.527-0.893	Regular
<b>AST</b>	0.586	0.427-0.744	Insignificante
<b>Creatinina</b>	0.460	0.314-0.607	Insignificante
<b>PAM</b>	0.492	0.248-0.735	Insignificante

**Tabela 12:** Avaliação da qualidade do diagnóstico das Curvas de Características de Operação do Receptor (Curvas ROC) de cada uma das variáveis para predição de desfechos adversos neonatais. AUC: Area Under the Curve (Área sob a curva); IC: Intervalo de Confiança; AST: Aspartato Aminotransferase; PAM: Pressão Arterial Média.

Das variáveis avaliadas, apenas a contagem de plaquetas apresentou AUC com significância para predição de complicações neonatais. Já para predição de complicações maternas, AST e contagem de plaquetas tiveram AUC com significância. Os demais marcadores não apresentaram bom desempenho para serem usados na predição de desfechos adversos maternos ou neonatais.

A contagem de plaquetas apresentou alta especificidade para predição de desfechos adversos maternos e neonatais, especialmente quando abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup>.

A dosagem de AST, se acima do dobro dos níveis normais, também demonstrou alta especificidade para predição de desfechos adversos maternos.

## 6 Discussão

As desordens hipertensivas da gravidez permanecem como uma das principais causas de morte materna e perinatal no mundo. A PE constitui o extremo de maior gravidade nesse espectro, especialmente em sua forma precoce, com maior potencial de cursar com complicações e necessidade de cuidados intensivos. Nesse grupo de pacientes, decisões acerca do momento ideal para o parto podem ser difíceis, pela necessidade de balancear os benefícios do prolongamento da gestação para melhora do prognóstico neonatal com os potenciais riscos de disfunção orgânica maternos.

Diante desse cenário, a busca por um sistema confiável para predição oportuna de complicações é imprescindível para auxiliar na tomada de decisões clínicas.

Estudos clínicos prospectivos com este grupo de pacientes ainda são difíceis de serem realizados e os dados obtidos através da análise de prontuários, apesar das críticas, ainda apresentam um grande potencial em contribuir com a melhor compreensão desta doença.

Os maiores estudos existentes destinados a predição do risco de complicações em pacientes com PE são o PIERS (2011) e o PREP (2017).

Von *Dadelszen P. et al.* desenvolveram e validaram internamente um modelo de predição de risco de eventos adversos maternos, baseado em dados clínicos e laboratoriais – o fullPIERS.

Esse escore demonstrou uma boa performance na predição de complicações maternas em 48 horas e 7 dias a partir do diagnóstico, levando em conta mulheres com todos os perfis de PE.

Dentre seus achados, eles observaram que, naquelas mulheres que desenvolveram complicações, os níveis de PA, proteinúria e AST eram mais elevados, enquanto a idade gestacional a admissão era menor. O nosso estudo também apresenta correlação positiva entre AST e complicações maternas, mas não conseguiu demonstrar a mesma relação para a PA e risco de complicações.

No entanto, o PIERS apresentou uma amostra limitada (pequeno número de eventos adversos por variável) e foi restrito a unidades terciárias de países desenvolvidos, o que pode prejudicar a extrapolação de seus resultados. Além disso, ele considera desfechos maternos adversos muito graves (morte materna ou outras complicações graves da PE) e não considera riscos neonatais. Por fim, deve-se considerar que ele utiliza o pior valor mensurado de cada um dos indicadores antes da complicação ou até 48 horas, o que pode superestimar a performance do modelo.

O PREP, por sua vez, envolveu especificamente mulheres com PE precoce (<34 semanas) e considerou desfechos adversos neonatais em sua análise, além dos desfechos maternos. Ele também selecionou desfechos com maior importância clínica e incluiu o parto com menos de 34 semanas, dentre as complicações maternas consideradas. Foi determinada sua habilidade de predição do desfecho adverso materno composto (*composite maternal outcome*), devido ao pequeno número de complicações individuais. Vale lembrar que ele utilizou valores coletados nas primeiras 24h de diagnóstico, permitindo a aplicação do modelo no momento do diagnóstico.

O próximo passo seria a validação das variáveis consideradas nesses modelos e a avaliação do impacto da aplicação desses modelos na prática clínica. O grande desafio consiste no número de casos reduzido de pacientes com pré-

eclâmpsia e critérios de gravidade conduzidas de maneira conservadora antes das 34 semanas gestacionais. Tal prática implica em riscos inquestionáveis para a mãe com benefício reduzido para o feto. Sendo assim, a aplicação ou mesmo teste de modelos preditivos de complicações são assistencialmente limitadas.

O objetivo desse trabalho foi avaliar se a PAM, os níveis de AST e Creatinina e a contagem de plaquetas poderiam ser usados como potenciais marcadores do risco de complicações nas gestantes com PE precoce com critérios de gravidade presentes no banco de dados.

Esses marcadores foram selecionados por serem disponíveis, mensuráveis, confiáveis e frequentemente utilizados na rotina clínica de pacientes com PE.

Os achados reforçaram o poder de predição da AST, no que concerne a complicações maternas. Além disso, uma plaquetopenia abaixo de  $100.000/\text{mm}^3$  demonstrou alta especificidade para predição de complicações maternas e neonatais.

No entanto, não foi demonstrada correlação significativa dos demais marcadores (PAM e Creatinina) com os desfechos adversos analisados (curvas ROC com desempenho insignificante ou ruim).

A contribuição desse estudo é a validação individual de alguns marcadores, inclusos nos escores previamente mencionados (PREP e PIERS), como preditores individuais de complicações materno-fetais na PE precoce com critérios de gravidade.

Para fins dessa análise, não foi realizado cálculo amostral, de forma que o “*n*” foi insuficiente para validar os escores de PREP ou PIERS completos. O

tamanho da amostra também pode ter influenciado negativamente na capacidade de predição de cada um dos marcadores analisados.

Estudos futuros devem ser desenvolvidos com o objetivo de validar estes e outros marcadores como preditores de complicações na PE, avaliando outros desfechos adicionais (secundários) .

A implementação prática de bons métodos preditivos de complicações pode auxiliar no desenvolvimento de novos tratamentos e intervenções para as pacientes de risco, garantindo uma melhora dos desfechos materno-fetais na PE.

## 7 Conclusão

Os resultados permitem concluir que a AST e a contagem plaquetária podem ser potenciais marcadores do riscos de complicações em pacientes com PE precoce com critérios de gravidade. Além disso, a contagem de plaquetas também demonstrou ser preditora de eventos adversos neonatais.

Uma estimativa acurada de risco permite planejar o tratamento de cada paciente de forma individualizada, determinando a intensidade de monitorização requerida e a escolha do momento oportuno para interrupção da gravidez. Permite ainda direcionar recursos e realizar transferência em tempo hábil para unidades terciárias de cuidado, quando necessário. Assim, a predição de risco tem o potencial de ser utilizada para melhorar os desfechos maternos e neonatais.

## 8 Referências bibliográficas

- (1) Von Dadelszen P; Magee L. A; Stones W. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension: An evidence-based guide to monitoring, prevention and management. London, UK: The Global Library of Women's Medicine, 2016
- (2) American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e1-e25.
- (3) American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e26-e50.
- (4) Lowe SA, Bowyer L, Lust K, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55(5):e1-e29.
- (5) Ram M, Berger H, Geary M, et al. Timing of Delivery in Women With Chronic Hypertension. *Obstet Gynecol.* 2018;132(3):669-677.
- (6) Shen M, Smith GN, Rodger M, White RR, Walker MC, Wen SW. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175914. Published 2017 Apr 24.
- (7) Von Dadelszen P, Payne B, Li J, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 2011;377(9761):219-227.
- (8) Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4(2):97-104.

- (9) American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension 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):1122-1131.
- (10) Guida JP, Parpinelli MA, Surita FG, Costa ML. The impact of proteinuria on maternal and perinatal outcomes among women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(1):101-107.
- (11) Tanacan A, Fadiloglu E, Beksac MS. The importance of proteinuria in preeclampsia and its predictive role in maternal and neonatal outcomes. *Hypertens Pregnancy.* 2019;38(2):111-118.
- (12) Von Dadelszen P, Menzies JM, Payne B, Magee LA; PIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimate of RiSk) Study Group. Predicting adverse outcomes in women with severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):152-157.
- (13) Leijnse JE, de Heus R, de Jager W, et al. First trimester placental vascularization and angiogenic factors are associated with adverse pregnancy outcome. *Pregnancy hipertens.* 2018;13:87-94.
- (14) Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta* 2009;30(Suppl A);S32-S37
- (15) B. Sibai, G. Dekker, M. Kupfermanc, Pre-eclampsia, *Lancet* 365 (2005) 785–799
- (16) Guida JPS, Surita FG, Parpinelli MA, Costa ML. Preterm Preeclampsia and Timing of Delivery: A Systematic Literature Review. Pré-eclâmpsia pré-termo e o melhor momento para a resolução da gestação: revisão sistemática da literatura. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(11):622-631

- (17) Chappell LC, Green M, Marlow N, et al. Planned delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. *Trials*. 2019 Jan 28;20(1):85.
- (18) Ananth CV, Lavery JA, Friedman AM, Wapner RJ, Wright JD. Serious maternal complications in relation to severe pre-eclampsia: a retrospective cohort study of the impact of hospital volume. *BJOG*. 2017;124(8):1246-1253.
- (19) Cooray SD, Edmonds SM, Tong S, Samarasekera SP, Whitehead CL. Characterization of symptoms immediately preceding eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2011;118(5):995-999.
- (20) Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia [published correction appears in *Obstet Gynecol*. 2005 Oct;106(4):869]. *Obstet Gynecol*. 2004;104(6):1367-1391.
- (21) Thangaratinam S, Allotey J, Marlin N, et al. Development and validation of Prediction models for Risks of complications in Early-onset Pre-eclampsia (PREP): a prospective cohort study. *Health Technol Assess*. 2017;21(18):1-100.
- (22) Almeida ST, Katz L, Coutinho I, Amorim MMR. Validation of fullPIERS model for prediction of adverse outcomes among women with severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;138(2):142-147.
- (23) Thangaratinam S, Allotey J, Marlin N, et al. Prediction of complications in early-onset pre-eclampsia (PREP): development and external multinational validation of prognostic models. *BMC Med*. 2017;15(1):68. Published 2017 Mar 30.

- (24) Nathan HL, Seed PT, Hezelgrave NL, et al. Early warning system hypertension thresholds to predict adverse outcomes in pre-eclampsia: A prospective cohort study. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:183-188.
- (25) D, Duley L, Thornton JG, Moussa M, Ali HS, Walker KF. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD003106. Published 2018 Oct 5.
- (26) Varnier N, Brown MA, Reynolds M, et al. Indications for delivery in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018;11:12-17.
- (27) Borém LVB. Critérios de gravidade e interrupção de gestantes complicadas por pré-eclâmpsia precoce. Dissertação de Mestrado 2019. Pós-graduação em Saúde da Mulher, Faculdade de Medicina da UFMG.
- (28) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstet Gynecol.* 2009;114(1):192-202.
- (29) Park FJ, Leung CH, Poon LC, Williams PF, Rothwell SJ, Hyett JA. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013;53(6):532-539.
- (30) ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e44-e52.
- (31) Balogun OA, Khanagura RK, Kregel HR, Amro FH, Sibai BM, Chauhan SP. Preterm Preeclampsia with Severe Features: Composite Maternal and Neonatal Morbidities Associated with Fetal Growth Restriction [published

correction appears in Am J Perinatol. 2018 Jul;35(8):e2]. Am J Perinatol. 2018;35(8):785-790.

- (32) Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Preeclampsia. Pré-eclâmpsia. Rev Bras Ginecol Obstet. 2017;39(9):496-512.
- (33) Analysis of diagnostic tests using ROC curves, Martinez, Louzada-Neto e Pereira (2003)

## 9 Anexos

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE MINAS GERAIS  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

### **CARTA RESPOSTA AO PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DE NÚMERO: 3.282.541**

Título da Pesquisa: CRITÉRIOS DE GRAVIDADE E  
INTERRUPÇÃO DE GESTAÇÕES COMPLICADAS POR  
PRÉ-ECLÂMPsia PRECOCE

Pesquisador: HENRIQUE VITOR LEITE

CAAE: 09702419.5.0000.5149

Prezado Parecerista,

Encaminho as modificações solicitadas, sendo elas:

- 1- Termo de Compromisso de Utilização de Dados e Prontuários (TCUD), assinado por todos os pesquisadores.
- 2- Cronograma atualizado para execução das atividades.

Assim, envio em anexo o referido termo, arquivo de nome: "TCUD".

Envio, ainda, versão do projeto, arquivo de nome: "ProtocolodePesquisalarissaatualizado" com o cronograma de atividades atualizado. Neste arquivo, o item "III.7. Cronograma da Pesquisa", foi modificado conforme quadro abaixo:

Período	Atividade a ser desenvolvida
Imediatamente após aprovação do CEP	Revisão de literatura e coleta de dados
2 meses após aprovação do CEP	Análise de dados e confecção de abstracts e artigos
3 meses após aprovação do CEP	Submissão de artigos e divulgação de resultados em eventos científicos
4 meses após aprovação do CEP	Redação da dissertação e agendamento da defesa

Desta maneira, o início das atividades será imediatamente após aprovação do CEP e apenas após aprovação deste. A previsão de conclusão da pesquisa e defesa da dissertação passa a ser 15/08/2019.

O cronograma também foi atualizado no site da Plataforma Brasil.

Atenciosamente e à pronta disposição,

Larissa Volpini Barreto Borém.  
Belo Horizonte, 30 de abril de 2019.