



Predição precoce de risco de Pré-eclâmpsia na doença hipertensiva e diabetes na gravidez: Papel de fatores angiogénicos

Ana Maria Correia de Campos

TESE DOUTORAMENTO EM MEDICINA

Orientador: Professor Doutor Jorge da Cunha Branco

Lisboa 2015



Ana Maria Correia de Campos

**Predição precoce de risco de Pré-eclâmpsia na
doença hipertensiva e diabetes na gravidez: Papel
de fatores angiogénicos**

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor, na Área de Obstetrícia e Ginecologia, apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

Lisboa 2015



À memória dos meus Pais, que muito gostariam de saber disto.

Ao Francisco, companheiro e conselheiro

À Joana, colega destas tarefas

À Noa, que ainda não percebe nada



“...If the placenta (which appears to be a ruthless parasitic organ existing solely for the maintenance and protection of the fetus, perhaps too often to the disregard of maternal organism) should be unable to obtain a sufficient maternal circulation for its demands, it might be capable of increasing this supply by raising the systemic blood pressure. Since there are no nervous connections by which the placenta could accomplish this, such a postulate necessitates the concept of a “placental pressor substance” capable of being produced by all chorionic tissue in response to a relative ischemia.”

Ernest W. Page. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1939; **37**: 291-293.



Agradecimentos

Ao Professor Doutor Jorge Branco, meu orientador, pelos conselhos, pelo apoio e incentivo à realização deste trabalho, num momento em que as condições para a sua realização não eram fáceis.

À Professora Doutora Maria João Cascais, sem a qual o trabalho laboratorial, a procura e sugestões para a realização dos testes deste estudo seriam impossíveis. Não esquecerei a sua disponibilidade e a sua persistência, que permitiram a concretização deste projeto.

Ao Dr. António Rodrigues, do laboratório----- que acreditou neste trabalho e que disponibilizou os *Kits* para o doseamento dos marcadores do 1º trimestre.

À colega e companheira de longa data da consulta de Hipertensão Drª Maria Augusta Borges, com quem tenho partilhado todos estes anos a consulta que serviu de base a este estudo e com quem tenho aprendido muito.

Às técnicas de análises clínicas do laboratório da Maternidade Alfredo da Costa que fizeram os doseamentos analíticos para os resultados destes estudos e em especial à Maria José----- que com o apoio do Dr. António Rodrigues, fez os doseamentos dos marcadores para o 3º estudo.

À Srª D. Conceição Leitão, sem a qual a consulta de hipertensão nunca é a mesma.

À Professora Doutora Fátima Serrano, companheira de muitos anos, pelos conselhos e sugestões.

Às minhas colegas de trabalho, Drª Maria José Alves, Drª Cristina Guerreiro, Drª Fátima Palma, Drª Ana Isabel Machado e Drª Isabel Nogueira, ao Dr. Abílio Lacerda, pelo trabalho comum, que englobou muitos destes casos.

À equipa de Diagnóstico Pré-natal e à equipa de ecografia obstétrica, sem os quais o seguimento destes casos não seria igual e por acreditarem, tal como eu, que o primeiro trimestre da gravidez é crucial.

Às enfermeiras da Consulta e do Serviço de Obstetrícia, exemplares na sua atividade, elementos imprescindíveis em todo o trabalho.

À Professora Doutora Salomé Almeida, pelos conselhos sábios e pronta disponibilidade.

À Professora Doutora Ana Luísa Papoula, com quem muito aprendi e com cuja colaboração pude contar, bem como com o apoio do Gabinete de Investigação do centro Hospitalar Lisboa Central, para a análise estatística de um dos estudos.

À Professora Doutora Patrícia Rosado Pinto, pelos ensinamentos que transmitiu, muito importantes para esta concretização e que me prestou sempre apoio quando o pedi, numa enorme disponibilidade.

À Professora Doutora Luísa Lima, orientadora do meu Mestado, amiga, pelas sugestões e incentivo.

A todas as mulheres que participaram nestes estudos, sem as quais o mesmo seria impossível e uma palavra de esperança de que os seus filhos e filhas já possam contar com mais conhecimentos científicos.

Por fim,

Ao Dr. Dória Nóbrega, o meu Mestre, conselheiro, que é o responsável por eu fazer o que faço, da forma que faço.

Ao Dr. Baltazar, que não pode estar já presente, que nos ensinou habilmente como se coordena um trabalho sem que se dê conta dele.

À minha família pelo apoio e por acreditarem que, embora só agora, valeu a pena.

Resumo

A pré-eclâmpsia tem elevada morbi-mortalidade materna e perinatal. A sua etiologia multi-fatorial tem sido objeto de investigação, não sendo ainda totalmente conhecida. Não se conhece também a razão da diferente suscetibilidade individual e das diferentes expressões da doença. A hipertensão crónica e a diabetes são fatores de risco reconhecidos, e o adiamento da maternidade contribui para que estas duas patologias sejam atualmente mais prevalentes entre as mulheres grávidas. Uma vez que o seu quadro fisiopatológico precede em meses o quadro clínico, tem-se investigado a possibilidade de serem encontrados marcadores precoces e indicadores de risco. Em Portugal, os estudos relativos à hipertensão na gravidez são escassos, bem como a investigação sobre fatores de risco e marcadores para a mesma.

No sentido de avaliar possíveis marcadores de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia ou complicações hipertensivas foi colhida, para esta dissertação, uma amostra de 1215 mulheres que frequentaram a consulta de Hipertensão ou de Diabetes na gravidez de um centro terciário, entre 2004 e 2013.

Optou-se pela realização de três estudos independentes, abrangendo os dois primeiros um leque temporal de 9 e de 2 anos respetivamente. O primeiro, centrado na hipertensão, pesquisou, em 521 mulheres com hipertensão na presente ou em anterior gravidez, fatores de risco capazes de influenciar a progressão para pré-eclâmpsia. O segundo, direcionado para a diabetes gestacional, considerou uma amostra de 334 grávidas, parte das quais tinha também hipertensão crónica e procurou identificar fatores que contribuíram para o aparecimento de complicações hipertensivas. O terceiro estudo, realizado em 2012 e 2013, em três coortes de grávidas com hipertensão crónica, com diabetes gestacional, e sem estas patologias - procurou avaliar no 1º trimestre o comportamento de dois marcadores placentares obtidos no 1º trimestre - proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A) e o fator de crescimento placentar (PIGF) - e o seu papel, quer como bio-marcadores isolados, quer em associação aos fatores de risco encontrados nos anteriores estudos, na construção de um modelo preditivo de pré-eclâmpsia.

No primeiro estudo, a nuliparidade, a hipertensão gestacional, a fluxometria das artérias uterinas com IP superiores ao P₉₅ entre as 20-22 semanas e a existência de restrição de crescimento fetal, foram os fatores que contribuíram para a construção de um modelo preditivo de pré-eclâmpsia. No segundo estudo, a coexistência de diabetes e hipertensão crónica agravou o prognóstico, associando-se as complicações hipertensivas à multiparidade, obesidade, idade materna e etnia negra. No terceiro estudo verificou-se uma redução da PlGF e da PAPP-A no 1º trimestre nas duas primeiras coortes, comparativamente à coorte sem patologia; na análise separada de cada coorte, quando se verificaram complicações hipertensivas ou pré-eclâmpsia, as concentrações de PlGF e PAPP-A também foram inferiores. Contudo, na elaboração de um modelo preditivo de pré-eclâmpsia, em conjunto com marcadores encontrados, apenas a PlGF pode ser integrada no modelo preditivo, o que se verificou na coorte com hipertensão crónica.

Os marcadores bioquímicos em estudo tiveram valores inferiores nas coortes com patologia hipertensiva, demonstrando uma deficiente produção destas proteínas placentares nestas situações, podendo ser importante a sua pesquisa. Contudo, neste estudo, apenas na coorte de hipertensão crónica a PlGF teve participação como fator de risco, na construção de um modelo preditivo de pré-eclâmpsia.

Palavras-chave: hipertensão, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, marcadores bioquímicos

Abstract

Preeclampsia is associated with a great maternal and perinatal morbimortality. Its multifactorial etiology has been under investigation and is still insufficiently understood. The reason why there are differences in individual susceptibility and differences in expressions of the disease is still unknown. Chronic hypertension and diabetes are known risk factors for preeclampsia and maternity delay contributes to the great prevalence of these pathologies among pregnant women. As the physiopathological signs antedate by months the clinical course of the disease, early risk factors and biological markers are object of clinical research. In Portugal, scarce clinical studies were devoted to hypertension in pregnancy and to risk factors and markers of this pathology.

This dissertation inquires 1215 pregnant women who were treated for hypertension or diabetes in a tertiary care center between 2004 and 2013, in order to find risk markers for hypertensive complications or preeclampsia.

We conducted three independent studies for this purpose. In the first one we investigated which risk factors could influence the progression to preeclampsia in 521 pregnant women with present or past history of hypertension. The second one was conducted to find what factors were associated to hypertensive complications, with a sample of 334 pregnant women with gestational diabetes, some also with chronic hypertension, addressing the identification of the factors contributing to hypertensive complications. The third study was conducted between 2012 and 2013 with three cohorts of pregnant women, with chronic hypertension, gestational diabetes, and in the third one, pregnant women had a low risk pregnancy. The objective of the study was to evaluate the behavior of two placental markers – PAPP-A and PlGF – obtained in the first trimester, and the role of these markers as isolated biomarkers or in association with other risk factors, in order to define a predictive model of early preeclampsia.

In the first study, nuliparity, gestational hypertension, uterine arteries doppler with PI above P_{95} between 20-22 weeks of gestation and the presence of fetal growth restriction were the markers involved in a predictive model for preeclampsia. In the second study the cohort with the coexistence of diabetes and hypertension had registered worse result and hypertensive complications were associated to multiparity, obesity, maternal age and

black ethnicity. In the third study there was a reduction of the PlGF and a PAPP-A concentration for the first trimester in the two first cohorts comparatively to the low risk cohort; the separate analysis of each cohort showed that PlGF and PAPP-A concentrations were reduced when hypertensive complications appeared. However, when trying to find a preeclampsia predictive model, only PlGF gave significant results for being considered in the model and this was only possible in the chronic hypertension cohort.

The biochemical markers investigated in this study were reduced in the cohorts when high blood pressure complications occurred, showing a defective production of these placenta proteins, and suggesting that they should be investigated as first trimester biomarkers.

Nevertheless, for this research, in the cohort of chronic hypertension only PlGF had a significant result, when multivariate analysis of all the risk factors was considered for the construction of a preeclampsia predictive model.

Key words: hypertension, gestational diabetes, preeclampsia, biochemical markers





Índice

Capítulo 1. Introdução	1
Capítulo 2. Revisão da literatura	9
2.1. A pré-eclâmpsia como doença multi-sistémica	11
<i>Definição e classificação.</i>	13
<i>Epidemiologia</i>	14
a) <i>Prevalência nos diferentes países.</i>	14
b) <i>A prevalência em Portugal</i>	16
2.2. Avanços na investigação sobre a génese e profilaxia da pré-eclâmpsia	19
a) <i>Evolução das teorias explicativas da pré-eclâmpsia</i>	19
b) <i>Lugar atual da prevenção. Importância dos fatores de risco</i>	26
c) <i>Importância da prevenção: Explicações farmacológicas</i>	29
<i>Aspirina</i>	29
d) <i>Papel dos anti-oxidantes, do cálcio e da vitamina D</i>	34
e) <i>Novas linhas de investigação</i>	37
Capítulo 3. Contextualização - As consequências do adiamento da maternidade	43
a) <i>Hipertensão crónica e as suas consequências na gravidez</i>	45
b) <i>Consequências da associação da Hipertensão Crónica à Diabetes na gravidez</i>	50
Capítulo 4. Objetivos	55
Capítulo 5. Estudos	61
Metodologia	63
5.1 Estudo 1 - São diferentes os fatores de risco para complicações hipertensivas na hipertensão crónica e gestacional?	65
<i>Introdução</i>	65
<i>Objetivo</i>	66
<i>Material e métodos</i>	66
<i>Procedimento</i>	67
<i>Análise estatística</i>	69
<i>Resultados</i>	69
<i>Discussão</i>	75
<i>Limitações do estudo</i>	77
<i>Conclusões</i>	77

5.2 Estudo 2 - Diabetes Gestacional: e Hipertensão Crónica, que complicações?	79
<i>Introdução</i>	79
<i>Objetivo</i>	80
<i>Material e métodos</i>	80
<i>Procedimentos</i>	81
<i>Análise estatística</i>	83
<i>Resultados</i>	83
<i>Discussão</i>	87
<i>Limitações do estudo</i>	89
<i>Conclusão</i>	89
5.3 Estudo 3 - Predição precoce de risco de Pré-eclâmpsia na doença hipertensiva e diabetes na gravidez: Papel de fatores angiogénicos.	91
<i>Introdução</i>	91
<i>Fundamentos do Estudo</i>	92
<i>Objetivo</i>	93
<i>Material e métodos</i>	94
<i>Procedimento</i>	94
<i>Participantes</i>	98
<i>Análise estatística</i>	98
<i>Resultados</i>	98
<i>Discussão</i>	111
Capítulo 6. Discussão	115
Bibliografia	121

Lista de Publicações

Torres R, Borges A, Campos A. Renal oncocytoma in pregnancy - an unusual presentation of secondary hypertension. *Rev Port Cardiol.* 2012; **31**(5):385-388.

Massa A C, Rangel R, Cardoso M, Campos A. Gestational Diabetes and the New Screening Test's Impact. *Acta Medica Portuguesa* 2015; **28** (1):29-34.

Oliveira N, Carocha A, Carrilho B, Martins AT, Martins I, Campos A. First Trimester prediction of Pre-eclampsia in low risk pregnancies: determining the cutoff in Portuguese Population. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa* 2015; 9(5):366-373

Campos A. O papel da aspirina na prevenção da pré-eclâmpsia, *Acta Med Port* 2015 Jul-Aug; **28**(4):517-524.



Lista de Figuras e Quadros

Figura 2.1.	Esquema representativo do processo de ativação endotelial	22
Figura 2.2.	Consequências da ativação endotelial	26
Figura 2.3.	Fatores de risco da história clínica pessoal	27
Figura 2.4.	Fatores de risco da história clínica pessoal	28
Figura 2.5.	Variação da concentração de pIGf com a idade gestacional	40
Figura 2.6.	Variação da concentração de sFlt-1 ao longo da gravidez	40
Figura 3.1.	Prevalência da Diabetes gestacional em Portugal entre 2009-2012	50
Figura 5.1.1.	Pré-eclâmpsia: resultado da análise multivariada	74
Figura 5.3.1.	Comparação das médias dos marcadores nas 3 coortes: PIGf e PAPP-A	102
Figura 5.3.2.	Modelo preditivo de pré-eclâmpsia	106
Quadro 5.0.1.	Descrição sumária dos estudos	64
Quadro 5.1.1.	Distribuição dos fatores de risco potencial nas três coortes	70
Quadro 5.1.2.	Resultados da gravidez nas três coortes	71
Quadro 5.1.3.	Fatores de Risco para Pré-eclâmpsia	72
Quadro 5.1.4.	Pré-eclâmpsia - Análise Multivariada	73
Quadro 5.1.5.	Pré-eclâmpsia de acordo com o tipo de hipertensão - Análise Multivariada	74
Quadro 5.1.6.	Complicações em múltiparas com hipertensão crónica	74
Quadro 5.2.1.	Variáveis sociodemográficas e antropométricas	84
Quadro 5.2.2.	Resultados da Gravidez e Parto	85
Quadro 5.2.3.	Relação com complicações hipertensivas na gravidez	86
Quadro 5.3.1.	Casos iniciais e finais em cada coorte	99
Quadro 5.3.2.	Dados da amostra global-análise comparativa	101
Quadro 5.3.3.	Dados da coorte com HTC	103
Quadro 5.3.4.	Dados da coorte com HTC: Dados da gravidez e parto	104
Quadro 5.3.5.	Resultados relativos ao uso de Aspirina	105
Quadro 5.3.6.	Dados da coorte com Hipertensão Crónica. Análise multivariada. Modelo com PIGf	106

Quadro 5.3.7.	Dados da coorte com Hipertensão Crónica. Análise multivariada. Modelo sem PIGf	107
Quadro 5.3.8.	Dados da coorte com Diabetes Gestacional. Análise Multivariada. Modelo com e sem PIGf	109
Quadro 5.3.9.	Análise da coorte sem patologia prévia	110

Abreviaturas

AAS	Ácido acetil salicílico
ACOG	<i>American Colege of Obstetrics and Gynecology</i>
AT1	Recetor 1 da angiotensina
ATA1	Auto-anticorpo 1 da angiotensina II
CHLC	Centro Hospitalar de Lisboa Central
CLASP	<i>Collaborative Low dose Aspirine</i>
CSOG	<i>Canadian Society of Obstetrics and Gynecology</i>
DG	Diabetes gestacional
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FGF	<i>Fetal Growth factor</i>
GIG	Grande para a idade gestacional
GMP	<i>Guanosine 3', 5'cyclic monophosphate</i>
HELLP	<i>Hemolysis, liver enzymes, low platelet</i>
HT	Hipertensão
HTA	Hipertensão arterial
HTC	Hipertensão crónica
IFN	<i>Interferon</i>
IL	<i>Interleucin</i>
IMC	Índice de massa corporal
IP	Índice de pulsatilidade
ISSHP	<i>International Society for the Study of Hipertension in Pregnancy</i>
LES	Lúpus eritematoso sistémico
LIG	Leve para a Idade Gestacional
MAC	Maternidade Alfredo da Costa
NO	<i>Nitric oxide</i>
OMS	Organização Mundial de saúde
PAM	Pressão arterial média
PAPP-A	<i>Pregnancy associated plasma protein A</i>
PGF1	<i>Prostaglandin F₁</i>
PIGf	<i>Placenta Growth factor</i>
PE	Pré-eclâmpsia
Pgl2	<i>Prostaglandin I₂</i>
PI	<i>Pulsatility index</i>
PP13	<i>Placental protein 13</i>
ROS	<i>Ractive oxygen species</i>
RCF	Restrição do crescimento fetal
sEnd	<i>Soluble endogline</i>
Sfit-1	<i>Soluble vascular endothelial growth factor</i>
sVEGFr-1	<i>Soluble vascular endothelial growth factor receptor 1</i>
TN	Translucência da nuca

TNF	<i>Tumoral necrose factor</i>
TxB2	<i>Tromboxane B₂</i>
UNFPA	<i>United Nations Fund for Population</i>

Capítulo 1.
Introdução

Introdução

A pré-eclâmpsia é uma doença grave, com elevada morbi-mortalidade materna e perinatal. De acordo com dados da OMS, trata-se de uma patologia que atinge 4 milhões de mulheres a nível mundial e é responsável por 70 000 mortes maternas. As complicações maternas incluem acidente vascular cerebral, rotura hepática, coagulopatia, falência renal e morte materna; as complicações fetais estão relacionadas com a grande prematuridade e nos casos em que há compromisso fetal mais precoce, incluem restrição de crescimento fetal com possíveis sequelas neonatais e morte fetal.

As causas têm sido objeto de investigação intensa nos últimos 40 anos. Muito se tem avançado. Não obstante, a sua etiologia multifatorial permanece pouco conhecida, assim como se desconhece a razão da diferente suscetibilidade individual e das diferentes expressões da doença. Também é ainda insuficiente a investigação sobre terapêuticas a efetuar nas diferentes fases da doença. Os resultados ainda não permitem encontrar fármacos que possam ser usados com este objetivo, havendo apenas estudos e meta-análises que permitem considerar a Aspirina em baixa dosagem como um fármaco a utilizar como profilático, até às 16 semanas, nas situações de risco de pré-eclâmpsia. A cura para a doença reside ainda e apenas na realização de medidas que permitam terminar a gravidez em segurança para a mãe e para o feto; contudo nos quadros mais graves, trata-se de situações de grande prematuridade com elevada morbidade materna e perinatal.

As principais características desta síndrome são uma deficiente placentação, com uma resposta vascular anormal e disfunção endotelial, aumento da resistência vascular, ativação do sistema da coagulação, com aumento da agregação plaquetária.

Os achados clínicos desta alteração heterogénea são resultantes desta má perfusão e insuficiência placentar e podem ter gravidade diversa. Podem ser uma síndrome materna de instalação precoce e grave, com hipertensão, proteinúria e perturbações multi-sistémicas, associada a uma síndrome fetal com restrição de crescimento fetal, ou um quadro tardiamente instalado, próximo do termo da gravidez, com menores repercussões em termos de doença sistémica, quer maternas quer fetais.

Uma vez que se trata de uma doença em que o quadro fisiopatológico precede em meses o quadro clínico, tem-se investigado a possibilidade de serem encontrados marcadores precoces e indicadores de risco para pré-eclâmpsia.

As situações de hipertensão crónica e de diabetes constituem fatores de risco para agravamento dos quadros de hipertensão na gravidez, sendo descritos piores resultados quando estas patologias estão presentes com gravidade, traduzindo o compromisso vascular pré-existente e agravando toda a fisiopatologia. O adiamento da maternidade, que resulta num envelhecimento da população que procura uma gravidez, contribui para que estas duas patologias sejam atualmente mais prevalentes entre as mulheres grávidas.

Em Portugal os estudos relativos à hipertensão na gravidez são escassos, bem como a investigação sobre fatores de risco e marcadores para a mesma. Também não há estudos sobre a previsão de pré-eclâmpsia na hipertensão crónica e em doenças metabólicas, como a diabetes. A nível internacional foram publicados estudos com modelos de previsão de pré-eclâmpsia sobreposta usando marcadores bioquímicos, com resultados contraditórios. Também foram publicados alguns estudos com marcadores angiogénicos para predição da pré-eclâmpsia em casos de diabetes *mellitus* tipo 1, mas não há estudos conhecidos na diabetes gestacional.

Assim, este trabalho de dissertação procura dar resposta à necessidade de encontrar numa amostra da população portuguesa fatores de risco para agravamento hipertensivo na hipertensão prévia á gravidez. Procura também dar resposta à necessidade de encontrar fatores associados à diabetes gestacional que possam contribuir para o risco de complicações hipertensivas, já que a maior parte dos estudos está centrada na diabetes *mellitus* tipo 1.

Definem-se assim dois estudos, sendo o objetivo do primeiro encontrar, numa amostra da população portuguesa que apresenta hipertensão crónica, gestacional ou passado de doença hipertensiva em anterior gravidez, quais são os fatores determinantes de agravamento hipertensivo e de instalação de um quadro de pré-eclâmpsia.

O objetivo do segundo estudo é avaliar numa população de grávidas com diabetes gestacional, se a situação clínica tem maiores probabilidades de agravamento quando há hipertensão crónica associada e que fatores contribuem para isso.

Com estes dois estudos, pretende-se encontrar os fatores biofísicos na população portuguesa. Num terceiro estudo, serão associados dois marcadores - o marcador de crescimento placentar e um marcador angiogénico – analisando-se a sua contribuição nestas patologias para melhorar o modelo preditivo, pondo como hipótese que o marcador angiogénico vai permitir melhorar o modelo preditivo de doença instalada precocemente. Os dois primeiros trabalhos são estudos de avaliação retrospectiva, e em ambos foi aplicado um protocolo de seguimento destas patologias que é o utilizado na Instituição onde foram colhidos os dados. O primeiro representa uma avaliação de 9 anos e o segundo trabalho constitui uma avaliação de 2 anos.

Dada a relevância de prever complicações quando há doença vascular crónica prévia, os marcadores angiogénicos usados isoladamente ou em combinação com outros marcadores e fatores de risco identificados, podem representar uma possibilidade de rastreio de pré-eclâmpsia ou de pré-eclâmpsia sobreposta. Contudo, não há testes estabelecidos, quando se trata de mulheres com hipertensão crónica ou com diabetes gestacional.

Os estudos efetuados até ao momento demonstram que não basta um marcador isolado para cálculo de risco, mas que um conjunto de marcadores biofísicos e bioquímicos é mais capaz de constituir um modelo preditivo da doença, dada a sua multiplicidade de formas de apresentação e de expressão clínica.

O objetivo do 3º trabalho foi realizar um estudo observacional com três coortes de grávidas com gravidez única (a primeira com hipertensão crónica, a segunda com diabetes gestacional, e a terceira sem estas patologias), determinando o comportamento da proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A) e do fator de crescimento placentar (PIGF) nas três coortes e também o seu papel como bio-marcadores isolados e em associação a outros fatores de risco para agravamento hipertensivo nestas grávidas. Esses outros fatores, clínicos e bio-morfológicos, foram encontrados nos dois primeiros

trabalhos e vão ser considerados aqui. As complicações incluem pré-eclâmpsia precoce (antes das 34 semanas) e pré-eclâmpsia tardia (após as 34 semanas).

O fator angiogénico pesquisado é o fator de crescimento placentar (PIGF) porque é esse que pode precocemente apresentar valores abaixo do P10 para a idade gestacional em que é avaliado, constituindo uma indicação de risco de angiogénese deficiente e portanto de risco de complicações subsequentes, que se podem traduzir na síndrome da pré-eclâmpsia. Os outros fatores de anti-angiogénese habitualmente pesquisados, (s-FIT-1 e s-End) só apresentam alterações após as 20 semanas, já não tornando possível qualquer atitude profilática com as medidas descritas acima.

Este terceiro estudo foi conduzido na Maternidade dr Alfredo da Costa, em Lisboa, Portugal, com grávidas com gravidez única que foram vigiadas nas consultas de Alto Risco de hipertensão e de Diabetes deste hospital, durante os anos de 2012 e 2013. O grupo sem patologia foi constituído por grávidas com gravidez simples que vieram à instituição para fazer o rastreio de aneuploidias do 1º trimestre e que foram vigiadas na Instituição, durante o mesmo período, após terem dado o seu acordo de participação no estudo.

As questões investigadas tiveram por objetivo avaliar:

1º- Se se verificou uma redução da PIGF e da PAPP-A no 1º trimestre (entre as 11 e as 13s+6d) em mulheres com hipertensão crónica ou diabetes gestacional cujo diagnóstico final é pré-eclâmpsia, comparativamente às mulheres sem estas patologias.

2º- Se a fluxometria *doppler* das artérias uterinas com fluxo de alta resistência sistó/diastólico, traduzindo uma deficiente invasão das artérias uterinas, quando realizada às 11-13s+6d e às 20-22s, pode contribuir para o algoritmo de predição de pré-eclâmpsia numa coorte de grávidas com hipertensão crónica e noutra coorte de grávidas com diabetes gestacional e qual o seu comportamento nas mulheres sem esta patologia.

3º- Se os dados da história pessoal e familiar de hipertensão, o IMC, a idade, a etnia e a paridade podem contribuir para um algoritmo preditivo de risco de pré-eclâmpsia nestas duas coortes.

Os resultados confirmarão ou não se uma redução da PIGF e da PAPP-A pode ser preditiva do risco de pré-eclâmpsia (precoce ou tardia) em mulheres com hipertensão crónica e

com diabetes gestacional e qual o comportamento destas proteínas nos casos sem patologia e que desenvolvem pré-eclâmpsia. Procura saber-se também se a fluxometria *doppler* das artérias uterinas, a idade, a etnia, a história familiar e o perfil lipídico, podem associar-se como preditores de complicações hipertensivas.

Trata-se do primeiro estudo realizado em Portugal nesta área e dirige-se essencialmente para a procura, no primeiro trimestre de gravidez, de indicadores de risco de pré-eclâmpsia, independentemente das medidas habituais tomadas nestes grupos, tais como terapêutica anti-hipertensora, insulina, de acordo com a patologia em causa. As atuais normas de conduta internacionais indicam que seja assumida uma atitude profilática, através da utilização de baixas doses de Aspirina nas situações de risco e que deve ser iniciada logo no 1º trimestre.

Capítulo 2.
Revisão da literatura

2.1 A pré-eclâmpsia como doença multi-sistêmica

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença de etiologia ainda não totalmente conhecida, com prevalências diferentes em várias regiões do globo, de acordo com características genéticas, étnicas e os critérios de classificação¹⁻³. A investigação dos últimos 15 anos trouxe avanços significativos na sua etiopatogenia.

A variedade de apresentação de sinais e sintomas permite que seja considerada uma síndrome; a sua etiologia é multifatorial e o seu órgão inicial é a placenta, existindo fatores imunológicos e genéticos com grande importância⁴. A patologia placentar, que está na sua gênese, surge precocemente na gravidez, muito antes dos sinais e sintomas clínicos se evidenciarem. Tem uma incidência elevada em nulíparas, em gestação múltipla e a pré-eclâmpsia em gravidez anterior, a hipertensão prévia à gravidez, a diabetes *mellitus*, as doenças renais e algumas trombofilias aumentam a prevalência desta patologia.

Em 15 a 25% das situações com um quadro inicial de hipertensão gestacional verifica-se uma progressão para PE; quanto mais precoce for o diagnóstico, o que ocorre em cerca de 1 a 2% dos casos, maior a probabilidade de se desenvolver um quadro com grave repercussão materna e fetal antes das 34 semanas de gestação⁴.

A gravidade variável das diferentes apresentações clínicas sugere que poderão existir etiologias diferentes para esta síndrome, podendo haver marcadores diferentes para a previsão de uma pré-eclâmpsia precoce ou tardia.

Também se considera importante esta diferenciação, pois poderá facilitar uma melhor triagem entre as mulheres que necessitam de vigilância e cuidados especializados e as que necessitam de menor monitorização⁵.

Numa gravidez de evolução normal, existe uma adaptação da circulação materna, para que sejam satisfeitas as necessidades de crescimento fetal. Na primeira metade da gravidez verifica-se um aumento do débito cardíaco e um aumento do volume intra e extra-vascular, para na segunda metade haver uma progressão mais lenta, atingindo-se valores 30 a 40% superiores aos da mulher não grávida⁶. Estas mudanças são possíveis devido a uma redução da resistência vascular sistêmica e a uma baixa resistência dos vasos placentares, para ser possível uma adequação do fluxo sanguíneo fetal às

diferentes situações hemodinâmicas. Este ajustamento traduz-se numa descida da pressão arterial na primeira metade da gravidez, até cerca das 24 semanas. Os outros mecanismos de adaptação passam por um aumento da frequência cardíaca, vasodilatação e aumento da taxa de filtração glomerular e estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona⁶.

As alterações da placentação, uma angiogénese deficiente com explicação e etiologia multifatoriais, parecem ser pontos de partida importantes e ter como consequência uma hipo-perfusão placentar. As arteríolas espiraladas não sofrem o seu processo natural de destruição da camada média e da íntima e, ao contrário do que se passa numa gravidez normal, não é completada a sua transformação em vasos de baixa resistência. Como consequência desta deficiente remodelação das arteríolas espiraladas, pode verificar-se uma insuficiente perfusão placentar. A hipoperfusão pode ser demonstrada precocemente por alterações dos marcadores da angiogénese da placenta⁵: redução do fator de crescimento placentar (PIGF), do fator de crescimento vaso-endothelial (VEGF), ou aumento dos fatores anti-angiogénicos - produção aumentada de endotelina e do recetor solúvel do fator de crescimento vaso-endothelial (sFlt-1)^{7,8}.

O processo de hipóxia e isquémia placentar origina a libertação de substâncias vaso-ativas, que entram na circulação materna⁷, causando *stress* oxidativo e exagero da resposta inflamatória materna⁶.

A segunda fase, que origina a síndrome materna, marcada por ativação endotelial, parece também estar associada a fatores constitucionais maternos ou patologia pré-existente. A combinação destas duas fases será a causadora da disfunção endotelial generalizada que caracteriza o quadro materno e origina a síndrome da pré-eclâmpsia com vaso-espasmo generalizado, hipo-perfusão de sistemas e órgãos, aumento da pressão arterial, edema intersticial e lesão de órgãos alvo, de que se deve destacar o rim, fígado, cérebro e risco de coagulopatia, que pode ter desfechos catastróficos⁶.

Definição e Classificação

Existem várias classificações para os estados hipertensivos da gravidez, sendo a do Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia³ (ACOG), a da Sociedade Internacional para o estudo da Hipertensão na Grávida⁹ (ISSHG) e a da Sociedade Canadana de Obstetrícia e Ginecologia¹⁰ (CSOG) as mais seguidas.

Em todas está patente a separação entre a hipertensão anterior ou prévia à gravidez (hipertensão crónica) e a hipertensão que surge de novo na gravidez e habitualmente na 2ª metade (hipertensão gestacional). Os valores da pressão arterial iguais ou superiores a 140 mm Hg para a hipertensão sistólica e iguais ou superiores a 90 mm Hg para a hipertensão diastólica são aceites por todas as classificações. Estes valores devem ser mantidos num intervalo de 4 a 6 horas. A hipertensão com estas características é classificada de hipertensão gestacional e será considerada transitória, se não agravar, se não houver alterações multi-sistémicas e se não se mantiver às 6 semanas após o parto. Recentemente admite-se o conceito de “hipertensão da bata branca”⁹ quando há valores em consultório compatíveis com hipertensão (sistólica ≥ 140 mm Hg e diastólica ≥ 90 mm Hg) que no domicílio ou noutras condições em ambulatório retomam valores compatíveis com valores normais (< 135 mm Hg de PA sistólica e < 85 mm Hg de PA diastólica)¹⁰.

Se à hipertensão se associa proteinúria, consideramos estar perante um quadro de pré-eclâmpsia. A proteinúria pode ser doseada em amostra única, valorizando-se concentrações superiores a 30 mg/dl, devendo estes valores manter-se ou aumentar 4 a 6 horas após a primeira determinação¹; pode fazer-se também um doseamento nas 24 horas, sendo suficiente um valor superior a 300mg/24h para que se possa classificar a situação hipertensiva como pré-eclâmpsia. Atualmente a avaliação da relação proteinúria / creatininúria (≥ 30 mg/ mmol) em amostra única é considerada mais simples, menos sujeita a erros e um método de diagnóstico a adotar^{3,10}.

O conceito de pré-eclâmpsia foi alargado recentemente; a constatação da gravidade de alguns casos de hipertensão com atingimento multi-orgânico ou com repercussão fetal, sem que a proteinúria atinja os valores referidos acima, levou a que fossem englobados também no conceito de pré-eclâmpsia ou, de pré-eclâmpsia atípica. Considera-se então que a proteinúria não é o único sinal que deve classificar um quadro clínico de

hipertensão na gravidez como pré-eclâmpsia^{3,10,11}. Pode haver valores analíticos relacionados com alteração da função hepática, trombocitopénia ou sintomatologia (cefaleias resistentes à terapêutica analgésica, epigastralgias persistentes), edema agudo do pulmão, ou ainda alterações multi-orgânicas e agravamento da situação fetal (oligoâmnios e restrição do crescimento fetal) que permitem considerar que não estamos apenas perante uma hipertensão gestacional, mas sim perante um quadro de pré-eclâmpsia, mesmo sem proteinúria significativa¹¹.

Os quadros de gravidade de uma pré-eclâmpsia definem-se, não só por valores tensionais iguais ou superiores a 160/110 mm Hg, mas também pelo agravamento da sintomatologia ou dos parâmetros laboratoriais, nomeadamente da função hepática, trombocitopénia, sinais de coagulopatia, função renal e sintomas neurológicos. Também são critérios de gravidade a intensidade da repercussão fetal e a precocidade do desenvolvimento do quadro, quando antecede as 34 semanas¹².

O envolvimento de sistemas ou órgãos pode criar quadros específicos: o envolvimento cerebral pode levar à ocorrência de convulsões em contexto de pré-eclâmpsia (eclâmpsia); da mesma forma, o quadro em que a hemólise microangiopática, trombocitopénia e a lesão hepática e renal são dominantes, é denominado síndrome HELLP^{13,14}, de acordo com as iniciais em inglês das alterações dominantes (hemólise, lesão hepática e baixa de plaquetas). Um e outro estão hoje enquadrados entre as formas de pré-eclâmpsia grave.

Epidemiologia

a) Prevalência nos diferentes países

A Organização Mundial de Saúde estima nos seus números uma incidência de pré-eclâmpsia entre 1.3%-6.7%, dependendo das diferentes regiões do globo². Noutros trabalhos é apontada uma incidência de 2 a 8%, a nível mundial^{12,16}. Os dados da Dinamarca apresentam incidências entre 4.2% em nulíparas e 1.3% em múltiparas. Existem grupos étnicos com maior incidência (africanos, afro-americanos e filipinos)²⁷. Alguns trabalhos que avaliam as taxas de doença hipertensiva na gravidez nos países em

desenvolvimento referem taxas que podem ocorrer entre 2 e 16%, sendo esta patologia a 2ª causa de morte na gravidez nestes países²⁸. Trata-se de uma patologia que atinge 4 milhões de mulheres a nível mundial e é responsável por 70 000 mortes maternas². Os registos internacionais apresentam algumas disparidades entre prevalências. A explicação para estas discrepâncias reside essencialmente em critérios diferentes de classificação e de inclusão de casos, algumas dificuldades na classificação, bem como diferentes fatores predisponentes nas populações (hipertensão crónica, diabetes, obesidade), variações étnicas e diferenças no desenvolvimento sanitário e socio-económico dos países²⁴.

A necessidade de confirmação dos dados da hipertensão e proteinúria com 4 a 6 horas de intervalo pode levar a considerar casos que não se enquadram nos critérios de classificação; a inclusão de situações de hipertensão prévia à gravidez nos casos específicos da gravidez é outra razão; a possível confusão entre hipertensão gestacional e hipertensão crónica pode falsear resultados. As classificações podem também variar e influenciar resultados em alguns estudos e países (Reino Unido, Canadá, Austrália e Nova Zelândia); a não obrigatoriedade da existência de proteinúria para o critério de pré-eclâmpsia modifica também os resultados.

Cerca de 10% dos casos ocorrem antes das 34 semanas; a maioria das situações correspondem a quadros clínicos de doença ligeira, mas 25% constituem formas graves da doença.

Um estudo multicêntrico onde estão incluídos países do norte da Europa, Canadá, Austrália e Estados Unidos da América mostra que a incidência de hipertensão na gravidez nos países desenvolvidos pode variar entre 4 e 10%, com taxas de pré-eclâmpsia entre 2 e 5%²⁴. Verificou-se neste estudo uma baixa de diagnóstico de pré-eclâmpsia nos países do norte da Europa, no Canadá e na Austrália, que é atribuída a uma política de prevenção, com utilização de fármacos como o cálcio e a aspirina e à interrupção da gravidez nas situações de hipertensão gestacional a termo, antes do agravamento do quadro; contudo, no estado dos EUA que entrou no estudo (Massachusetts), houve uma subida do número de casos.

Alguns dados recentes, relacionam o adiamento da maternidade, o aumento da obesidade, uma maior prevalência de hipertensão e diabetes em mulheres em idade

reprodutiva, com o aumento de incidência de pré-eclâmpsia em alguns países desenvolvidos¹².

A incidência de eclâmpsia baixou ao longo do século XX, à custa da melhoria dos cuidados médicos, medidas de acompanhamento preventivo e das terapêuticas instituídas, com grande relevo para o Sulfato de Magnésio. No entanto, mantém-se uma grande disparidade de resultados entre os países desenvolvidos (1 caso em 10/10000 partos, com mortalidade inferior a 1%) e os países de baixos recursos económicos (91 a 157 casos/10000 partos, com mortalidade materna entre 6,7 e 7,5 %) ²⁸.

b) A prevalência em Portugal

Em Portugal, os dados nacionais de registo de hipertensão vêm sendo elaborados desde a década passada. Devem ser salientados 4 estudos realizados entre 2003 e 2012. Em 2003²⁹, verificou-se que, de acordo com os critérios e protocolos de medição da pressão arterial, tinha hipertensão 42,1% do total da população adulta portuguesa entre os 18 e os 90 anos, representando 3 311 830 indivíduos. No grupo etário com menos de 35 anos, a prevalência encontrada foi de 26,2% para o sexo masculino e de 12,4% para o sexo feminino. O estudo PHYSA³⁰ que procurou relacionar a hipertensão com o consumo de sal na população portuguesa, encontrou uma prevalência de HTA de 42,2% e, neste estudo, verificou-se que havia melhor controle e conhecimento da doença, comparativamente com o primeiro estudo realizado em 2003. Contudo, Portugal é um país com elevado consumo de sal (10,7g/dia quando o recomendado é 5,8g/dia).

Dirigido à população de adolescentes da região de Lisboa, um outro estudo³¹ encontrou uma prevalência de hipertensão de 34%, superior no sexo masculino (44% vs 21% no sexo feminino), mas o sexo feminino teve maior prevalência de pré-hipertensão que o masculino (13% vs 10%). Para a hipertensão, os fatores de risco encontrados foram o sexo, a obesidade e a história familiar de hipertensão. Estes dados foram colhidos num estudo epidemiológico, através de uma amostra de conveniência que incluiu 234 jovens entre os 16 e os 19 anos e revela resultados de elevada prevalência.

A prevalência de hipertensão na gravidez e puerpério encontrada no 1º estudo desta patologia em Portugal foi de 6%³². A distribuição pelas diferentes entidades de classificação encontrou 1,5% de casos com hipertensão crónica, 2,5% com hipertensão

gestacional, 1,4% com pré-eclâmpsia, 0,1% com pré-eclâmpsia sobreposta, 0,1% de eclâmpsia e 0,1% classificados como síndrome HELLP. Estes dados parecem ser ligeiramente inferiores aos apresentados por outros países e as razões podem estar também relacionadas com uma disparidade na classificação e/ou no diagnóstico.

Atitude Clínica

Perante quadros clínicos instalados de pré-eclâmpsia, sabendo que por enquanto a única atitude eficaz para pôr termo à gravidade do quadro clínico é o parto, é mandatário o internamento da grávida com o objetivo de fazer a vigilância do quadro materno e fetal, com a periodicidade que a gravidade determina. Dependendo da idade gestacional, a atitude correta é terminar a gravidez, nos casos em que existe inviabilidade fetal (menos de 23 semanas) ou quando a idade gestacional é superior a 34 semanas^{12,15,16}. Entre estes dois períodos (24-34 semanas) deverão ser administrados corticoides para redução da morbidade associada à imaturidade pulmonar fetal, mantendo uma vigilância ativa, para tentar manter a gravidez, enquanto for possível garantir uma situação materno fetal estável, contribuindo assim para a redução da morbidade perinatal associada à prematuridade^{16,17}. Qualquer situação de agravamento do quadro materno ou fetal determina que se termine a gravidez¹². Perante um quadro de HELLP, a atitude entre as 24 e 34 semanas deve ser a de aguardar, se possível, o tempo necessário para a instituição da terapêutica com corticoide para a maturação pulmonar fetal; quando o quadro tem gravidade, raras vezes é possível ou indicado ultrapassar este período^{13,14}. As consequências do agravamento podem ser a ocorrência de hemorragia cerebral com probabilidade de morte ou sequelas graves, necessidade de ventilação assistida, edema pulmonar agudo, falência renal, hepática, rotura hepática ou coagulopatia e determinam que os riscos maternos se sobreponham aos riscos de morbi-mortalidade perinatal^{12,15}, aconselhando a realização do parto.

Riscos para o feto

Os riscos para o feto numa situação de pré-eclâmpsia resultam do compromisso que uma insuficiente perfusão placentar pode trazer ao seu desenvolvimento¹⁸. A restrição de crescimento fetal ocorre em cerca de 20 a 30% das situações de pré-eclâmpsia¹⁹. Quanto mais precoce for a instalação da pré-eclâmpsia (antes das 34 semanas) mais elevada pode

ser a possibilidade de restrição do crescimento do feto; a prematuridade, determinada pelo agravamento da situação materna ou da circulação fetal, é a consequência que pode trazer maiores complicações neonatais²⁰. A morte fetal resultante de um descolamento placentar súbito é mais um fator de insucesso no seguimento destas situações.

Estes problemas maternos e perinatais também existem com alta probabilidade, se uma pré-eclâmpsia se instala numa situação de hipertensão crônica²¹.

Recorrência

Um quadro de pré-eclâmpsia pode ocorrer de novo numa gravidez subsequente; este risco pode atingir os 65%, se o quadro se instala precocemente e com gravidade; estima-se que de um modo geral nas restantes situações o risco de recorrência não ultrapasse os 20%^{22,23}.

Implicações para o futuro

Muitos estudos se têm feito nos últimos anos sobre a associação entre o passado de pré-eclâmpsia e a doença cardiovascular futura; muitos fatores de risco são comuns à pré-eclâmpsia e à síndrome metabólica. Estudos realizados na Noruega demonstram que existe um aumento de risco de 7 a 8 vezes de doença cardiovascular e síndrome metabólica numa mulher que teve uma pré-eclâmpsia no passado²⁴.

Também em relação ao recém-nascido prematuro resultante de uma pré-eclâmpsia, existe um risco de hipertensão arterial e obesidade na vida adulta²⁵.

Embora se tenha avançado no conhecimento da etiopatogenia da pré-eclâmpsia nestes últimos anos, não se conhece totalmente a sua etiologia ou etiologias, uma vez que é uma síndrome multifatorial em que intervêm fatores genéticos, imunológicos e placentares. Porque a etiologia é ainda hoje desconhecida, não existem ainda testes seguros preditivos, nem terapêuticas eficazes para além do parto.

Os próximos anos trazer-nos-ão, por certo, melhorias na compreensão fisiopatológica e terapêutica para estes quadros tão variados.

2.2. Avanços na investigação sobre a génese e profilaxia da pré-eclâmpsia

a) A evolução das teorias explicativas da pré-eclâmpsia

Em 1939, Ernest Page publicava um artigo colocando a hipótese de a placenta poder estar relacionada com a origem da pré-eclâmpsia³³. Baseando as suas observações na existência de muitas pré-eclâmpsias em mulheres com doença avançada do trofoblasto e encontrando a mesma situação em menor número de mulheres com gravidez de termo, Page considerava dever haver na placenta uma substância pressora, produzida na resposta à isquémia que resultaria do aumento das suas necessidades.

Esta “visão” de Page tem hoje uma evidente demonstração nos estudos que foram avançados desde o início dos anos 80 do século XX. Podemos resumi-los em 3 grandes fases:

- A génese placentar dos fenómenos que vão originar a pré-eclâmpsia.
- A pré-eclâmpsia encarada como um exagero da resposta inflamatória fisiológica da gravidez.
- A existência de 2 fases - a fase placentar e a fase materna, com consequências diferentes, em termos de morbimortalidade materna e perinatal.

Hoje sabe-se que a doença hipertensiva da gravidez traduz uma resposta vascular anormal à placentação e está associada a uma disfunção endotelial generalizada, a uma resposta inflamatória exagerada, a um aumento generalizado da resistência vascular, a alterações metabólicas, a alterações da função das plaquetas e da coagulação^{4,34}. Trata-se de uma doença multi-sistémica em que diferentes órgãos podem estar afetados, dependentes de fatores de risco e da condição materna. Esta explicação aceite de uma forma generalizada na comunidade científica, teve várias fases de investigação.

Nos últimos 35 anos várias hipóteses foram colocadas para a génese da pre-eclâmpsia: vários estudos em modelos animais e estudos de ciência básica nos casos humanos permitiram uma evolução do conhecimento desta doença, em especial a partir dos anos 80 e 90. Desde cedo se verificou que não se conseguia responder à totalidade dos fenómenos com uma única linha de explicação e que teria de ser encontrada uma teoria que pudesse integrar a sua complexidade.

Os estudos sobre a gênese placentar da pré-eclâmpsia evoluíram de vários modelos explicativos para um modelo que atualmente agrega os anteriores. A teoria que coloca essencialmente a deficiente implantação placentar, como a causa principal do processo fiso-patológico, não explica os diferentes graus de gravidade da síndrome materna e fetal e a sua ocorrência precoce ou tardia. A extensão e gravidade das consequências desta adaptação deficiente da placenta à gravidez estão associadas ou dependentes de outros fatores, nomeadamente imunológicos ou genéticos e a fatores intrínsecos maternos. Uma outra consequência desta deficiente adaptação com consequente hipóxia placentar é a possibilidade da existência de uma restrição do crescimento fetal, que surge associada à pré-eclâmpsia, se o quadro se desenvolve precocemente; os quadros tardios, de menor gravidade, tanto na síndrome materna como na síndrome fetal, são muitas vezes expressão de alguns fatores de risco, ou fatores intrínsecos maternos.

O processo fisiopatológico precede o aparecimento dos sinais clínicos. O débito cardíaco mantém-se ou reduz ligeiramente e a HTA é devida a um aumento das resistências vasculares periféricas. Há um aumento do tónus do músculo liso das arteríolas por um aumento do cálcio livre e mudanças na microcirculação, especialmente no útero e circulação feto-placentar.

As alterações patogénicas da placenta abrangem a invasão anormal das arteríolas espiraladas pelo citotrofoblasto, com hipoperfusão útero-placentar, alteração da síntese das prostaglandinas com aumento da produção de tromboxano e redução da prostaciclina, aumento do *stress* oxidativo e ativação do endotélio^{12,34}.

Até às 8-10 semanas a tensão de oxigénio é baixa no espaço intervilososo, no momento em que se inicia a perfusão do espaço intervilososo pelos vasos maternos. Após a invasão a tensão de oxigénio aumenta, bem como a concentração das espécies reativas ao oxigénio. A possibilidade de adaptação da interface corio-decidual depende da capacidade anti-oxidante materna³⁵. Isto permite que numa placentação normal, esta subida da tensão do oxigénio origine uma diferença no comportamento e na expressão fenotípica do trofoblasto, de uma fase proliferativa para uma fase invasiva. O citotrofoblasto endovascular invade a camada músculo-elástica – a íntima e a média das arteríolas espiraladas, produzindo a sua deservação e transformação em vasos de baixa

resistência em toda a extensão do seu trajeto, do miométrio à porção decidual. Para isto ser possível, num processo de pseudo-vasculogénese, está alterada a expressão das moléculas de adesão características de células epiteliais (integrina e E-caderina) para células endoteliais e são estas novas células derivadas do trofoblasto que constituem o endotélio destes novos vasos³⁶. Este processo é facilitado pelos leucócitos da decídua (especialmente *natural killer cells*) e particularmente pelo antígeno C dos leucócitos humanos (HLA-C).

Em 1993, Roberts e Redman³⁴, publicam um trabalho explicativo da relação entre uma anormal placentação e a doença sistémica, com disfunção endotelial. Aqui se afirma claramente que a pré-eclâmpsia é uma doença multi-sistémica com várias formas de apresentação e gravidade.

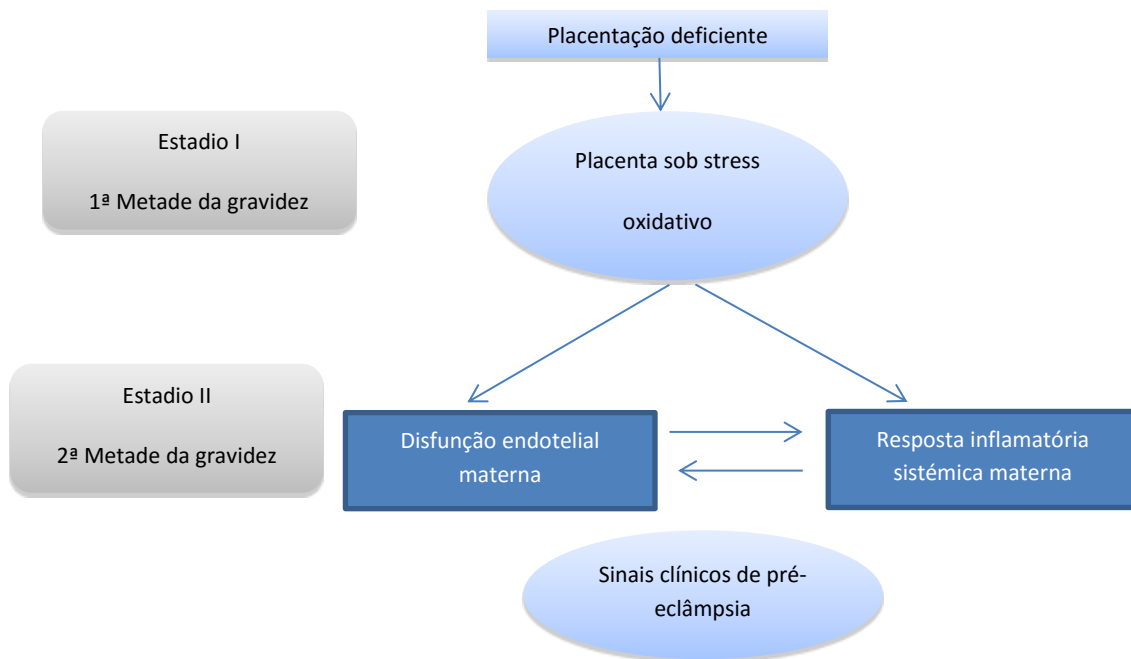
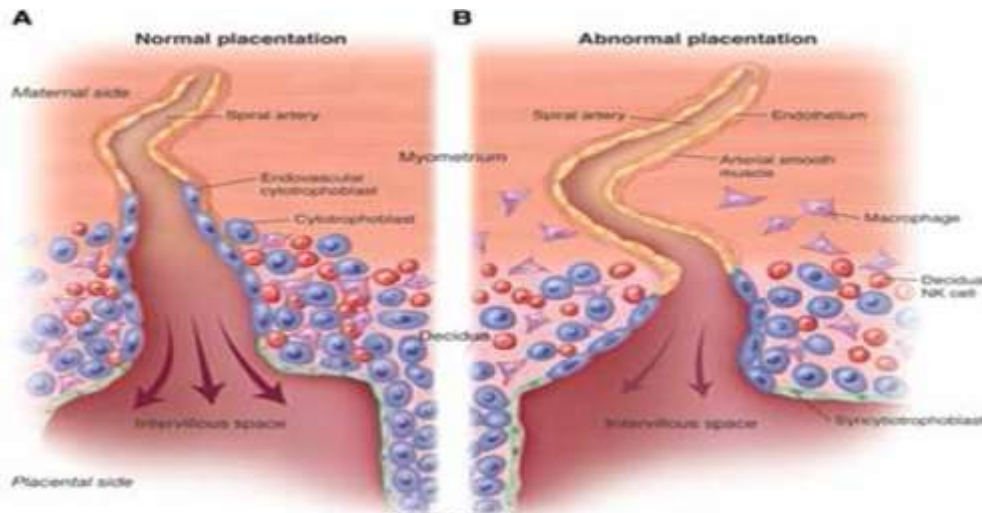
A utilização de modelos explicativos animais, com indução de reações inflamatórias foi importante, para uma melhor compreensão dos fenómenos. Restava o enigma da existência desta patologia essencialmente em nulíparas, com a conclusão de que não haverá uma só explicação para esta fisiopatologia. A segunda conclusão é que a predição da pré-eclâmpsia não será possível apenas com um teste. Aqui se avança claramente para a necessidade de testes preditivos da doença

A teoria desenvolvida por Redman^{4,35}(1999) procura demonstrar que a ativação endotelial faz parte da resposta inflamatória materna, que é natural na gravidez, mas que na pré-eclâmpsia se encontra exagerada. A renovação do sincício é feita por apoptose e leva à sua descamação e fragmentação dos elementos celulares; este facto está exagerado nas mulheres com isquémia placentar e é mediado por citocinas inflamatórias (TNF- α , IL, IFN γ , FAS-FAS ligand).

Na figura 2.1 apresenta-se o processo associado aos fenómenos da placentação em situações normais e anormais. Na pré-eclâmpsia há uma invasão limitada à porção decidual das arteríolas espiraladas^{39,40}, ficando as porções distais intra-miometriais transformadas em vasos de alta resistência e este facto é responsável por uma baixa perfusão útero-placentar. Nas situações de insuficiente invasão do trofoblasto existe um fluxo útero-placentar deficiente, que pode ser identificado através da fluxometria das

artérias uterinas, sendo o índice de pulsatilidade um importante marcador de risco de pré-eclâmpsia precoce.

Figura 2.1. Esquema representativo do processo de ativação endotelial



Adaptado de Redman et al. Science 2005

O 2º estadio da doença, a fase materna, é marcado essencialmente por hipo-perfusão. Nesta fase, o *stress* oxidativo tem habitualmente por base fatores maternos, como a obesidade, diabetes e hiperlipidémia com redução de substâncias anti-oxidantes, como as vitaminas A,C e E. Em alguns órgãos alvo da doença, este efeito traduz-se em necrose

celular, enfartes, lesão do endotélio com edema do espaço extra-vascular. No rim, a lesão típica da pré-eclâmpsia, a glomérulo-endoteliose, expressa-se por edema das células endoteliais com oclusão vascular. Outra característica da doença é o vaso-espasmo generalizado, capaz de originar ativação da cascata da coagulação com microtrombozes.

O aumento destes fragmentos celulares origina libertação de substâncias pro-inflamatórias que lesam as células do endotélio precocemente, levando a uma alteração na síntese de prostaglandinas, que são lípidos insaturados biologicamente ativos (ácidos gordos com um anel ciclopentano); são sintetizadas em todas as células do organismo humano e têm múltiplas ações biológicas, atuando como hormonas locais. Os glicerofosfolípidos são a principal fonte de ácido araquidónico e são libertados por uma enzima, a ciclo-oxigenase. Os dois principais compostos derivados do ácido araquidónico que atuam a nível do endotélio são a prostaciclina e o tromboxano. Têm ações antagónicas, tendo a prostaciclina (Pgl₂) essencialmente uma função vasodilatadora e inibidora da atividade plaquetária e o tromboxano, um potente vasoconstritor, tem uma atividade de promoção da agregação plaquetária. A resposta inflamatória abrange não só os leucócitos, mas também a ativação do endotélio, do sistema da coagulação, do tecido adiposo e estruturas hepáticas. A exacerbação da resposta inflamatória materna pode estar presente em doenças em que haja manifestações inflamatórias, como o lúpus e também quando há trombofilias. Também associada à resposta inflamatória está comprometida a angiogénese e há um aumento do *stress* oxidativo.

Quando existe lesão do endotélio, há ativação plaquetária e, nas mulheres que irão desenvolver pré-eclâmpsia, uma produção elevada de tromboxano e uma redução da produção de prostaciclina. A Aspirina inibe a ciclo-oxigenase³⁷ reduzindo a produção de tromboxano A₂ e a capacidade de agregação plaquetária, mantendo-se a produção de prostaciclina. Daí a importância dos inúmeros estudos sobre a sua ação nesta patologia.

A viragem do século traz avanços na explicação da fisiopatologia, com identificação de mediadores da angiogénese, auto-anti-corpos contra o recetor 1 da angiotensina II (AT₁) nas células do endotélio e da musculatura lisa vascular, capazes de produzir em ratos hipertensão e lesão glomerular, mas também de ativar a cascata de *stress* oxidativo e o recetor solúvel do fator de crescimento vaso endotelial (sVEGFR-1), facilitando a anti-

angiogénese. A redução da perfusão uterina desencadeia em ratos aumento destes fatores mas também de citocinas (IL-6, TNF α) e endotelina-1, outro vasoconstritor e aparecimento de proteinúria e hipertensão.

Começam a ser melhor compreendidas as perturbações precoces na angiogénese placentar e no endotélio nas mulheres que vão desenvolver pré-eclâmpsia, onde foram detetados níveis elevados dos fatores anti-angiogénicos acima descritos e baixos do fator de crescimento placentar (PlGF) e da fração livre do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) que promove a vasculogénese, vasodilatação e estimula a produção de prostaglandinas e de óxido nítrico, mediante interação com recetores, como o tirosina-quinase (Flt-1). Por outro lado, começa a ser observada muita semelhança entre este processo fisiopatológico e o que ocorre na doença cardio-vascular^{5,6}.

Nas situações de hipóxia, o Flt-1 perde parte das suas capacidades e transforma-se em sFlt-1 que antagoniza o VEGF, ocupando os seus recetores e também os do fator de crescimento placentar (PlGF). Se o VEGF e o PlGF têm essencialmente funções de angiogénese e de vasodilatação, estas funções ficam então inibidas e existe predominantemente vasoconstrição. Mas outros fatores surgem na hipóxia placentar, para além dos anteriores: o recetor do auto-anticorpo tipo I da Angiotensina II (ATA-1) e citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF α), causadores da disfunção generalizada do endotélio. A disfunção manifesta-se pelo aumento da produção de endotelina, aparecimento de espécies oxigénio reativas (ROS), tromboxano e aumento da sensibilidade à angiotensina 2, além da redução de substâncias vasodilatadoras como o óxido nítrico (NO) e a prostaciclina. Esta disfunção origina hipertensão e disfunção multi-orgânica³⁸.

Em 2004 Levine e col⁵ conseguem demonstrar níveis elevados de sFlt-1 em mulheres grávidas com pré-eclâmpsia e, em oposição, níveis baixos de PlGF.

Qualquer medida dirigida à predição e prevenção da pré-eclâmpsia deve ser realizada nesta fase e até às 16 semanas, uma vez que se sabe que a placentação, iniciada entre as 8-10 semanas, está completa às 16 semanas.

Justifica-se então o *screening* do 1º trimestre realizado a toda a população, em especial dirigido às nulíparas, às mulheres com passado de pré-eclâmpsia, ou fatores de risco e história pessoal ou familiar de hipertensão. O rastreio do 1º trimestre pode ser o momento em que é possível avaliar sinais de risco de pré-eclâmpsia, não só através da realização da fluxometria das artérias uterinas, mas também pelo doseamento de proteínas placentares, como o PIGF e a PAPP-A.

Nos casos em que este risco ultrapassa determinado *cut-off*, justifica-se o início, até às 16 semanas, da terapêutica com Aspirina, na dose entre 50 e 150 mg/dia.

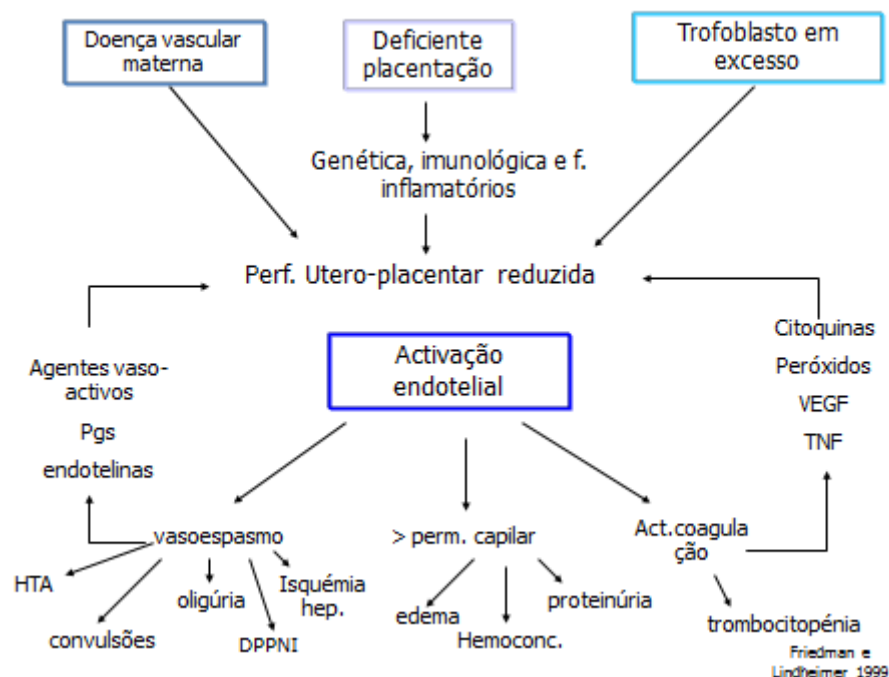
O número de trabalhos e investigações acerca do diagnóstico preditivo de risco de pré-eclâmpsia não pára de crescer, assim como os trabalhos sobre o efeito da aspirina na prevenção da pré-eclâmpsia.

Em resumo, neste momento está bem esclarecido o papel central da adaptação à gravidez, a participação da imunologia e de fatores genéticos e as modificações que podem surgir na implantação placentar em relação a uma gravidez normal. Também as duas fases diferentes – a placentar e a materna, que originam quadros clínicos diferentes e ainda o papel da inflamação e da suscetibilidade materna na gênese do quadro materno, já são aceites para a explicação dos diferentes quadros que podem surgir.

Em 2005²³, Sibai publica um artigo em que está integrada não só a explicação da fisiopatologia e a evolução da doença, mas também a avaliação das terapêuticas disponíveis. Nele são abordadas as duas fases da doença materna: fase placentar, dando origem à doença precoce e a fase materna, que dá origem à doença tardia. Aborda também a síndrome fetal, caracterizada por restrição do crescimento fetal, oligoâmnios e alterações da circulação, para adaptação à carência em oxigénio.

Num artigo publicado em 2006, Magnini e col³⁸ demonstram a identificação das várias hipóteses para a pré-eclâmpsia (genéticas, nutricionais, imunológicas) e o seu processo patológico: placentação anormal, *stress* oxidativo e disfunção do endotélio são colocados em esquemas com o produto final da doença, a hipertensão e o quadro sistémico da pré-eclâmpsia.

Figura 2.2. Consequências da ativação endotelial



Adaptado de Friedman e Lindheimer, 1999

b) Lugar atual da prevenção. Importância dos fatores de risco

Os fatores de risco para a pré-eclâmpsia têm sido extensivamente estudados⁴⁴, devendo assinalar-se atualmente a importância da sua ponderação numa avaliação clínica pré-concepcional ou no 1º trimestre da gravidez. Para além dos estudos iniciais de investigação, encontramos na literatura muitas referências a revisões sistemáticas e aí podem ser avaliados os fatores de risco encontrados com maior frequência.

A maior parte destas revisões refere-se ao aparecimento da pré-eclâmpsia como primeiro episódio de doença numa primeira gravidez, ocorrência mais frequente, mas existem também numerosos estudos que se referem à recorrência de pré-eclâmpsia, que pode apresentar-se com quadros de instalação precoce, de piores desfechos materno-fetais.

A nuliparidade, a gravidez múltipla, a hidrósia fetal, constituem fatores de risco para hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia e estão claramente relacionados com a imunologia da gravidez, no primeiro caso e, nos outros dois, com fatores de hipóxia placentar^{24,41}. Características maternas, como a idade superior a 40 anos, a obesidade, a diabetes, a hipertensão prévia à gravidez, história pessoal de pré-eclâmpsia ou restrição

de crescimento fetal em anterior gravidez, antecedentes familiares associados a pré-eclâmpsia ou doença hipertensiva^{51, 52}, assim como valores de pressão arterial média no 1º trimestre superiores a 90 mmHg, a obesidade e a etnia negra, são fatores de risco da história pessoal⁴⁶, que podem contribuir para a síndrome materna da doença e que estão relacionados com risco cardiovascular futuro⁴⁷.

A nuliparidade, uma gravidez de um novo parceiro, a gravidez obtida através de métodos de procriação medicamente assistida, muito particularmente por ICSI, constituem a demonstração da importância da adaptação imunológica e do reconhecimento de antígenos paternos para uma boa placentação^{49,50}. Segundo alguns autores, estes fatores contribuem para um aumento de prevalência de pré-eclâmpsia na primeira gravidez que pode atingir 11%⁵¹. A frequência hipertensiva e de pré-eclâmpsia nalguns países desenvolvidos está sem dúvida relacionada com o aumento da obesidade. Existe associação entre obesidade e insulino-resistência, que é fator de risco para pré-eclâmpsia⁵⁰.

A hipertensão prévia à gravidez tem um risco de pré-eclâmpsia sobreposta de 10 a 15%, superior ao risco geral da população, risco tanto maior quanto maior for a duração da doença⁴⁸; a presença de diabetes quase quadriplica o risco de haver uma pré-eclâmpsia, aumentando com os anos de duração da diabetes, e há uma relação diretamente proporcional entre os dois fatores⁴⁶. Nas mulheres que têm diabetes na gravidez, a hiperglicémia e a insulino resistência agravam o risco de hipertensão⁵⁹.

Figura 2.3. Fatores de risco da história clínica pessoal

Fatores de risco	OR	IC
Nuliparidade	2,91	(1,28-6,61)
PE em gravidez anterior	7,19	(5,95-8,83)
História familiar de PR	2,90	(1,70-4,93)
Gravidez múltipla	2,93	(2,04-4,21)
Diabetes prévia	3,56	(2,54-4,99)
SAAF	9,72	(2,54-4,99)

Adaptado de Steegers et al. Lancet 2010

A recorrência de pré-eclâmpsia pode ocorrer em 20% dos casos, sendo mais frequente quando a doença se instala precocemente. A gravidade do quadro clínico depende da altura da instalação do quadro e da existência ou não de co-morbilidades^{27,46}. Daí que a avaliação de uma gravidez com pré-eclâmpsia anterior deva ter particularmente em conta, se possível em fase pré-concepcional, dados da história pessoal e doenças associadas, como hipertensão, diabetes mellitus, doenças do tecido conjuntivo, síndrome de anticorpos anti-fosfolípidos, obesidade, insulino-resistência, restrição de crescimento em gravidez anterior, morte fetal anterior e descolamento placentar anterior. Estes fatores podem contribuir de forma variável em cada situação clínica; e a existência de mais de um fator de risco pode aumentar a probabilidade de recorrência da doença, podendo esta surgir sob formas mais precoces e com maior gravidade⁴². A hipertensão crónica apresenta nos diferentes estudos resultados diferentes, de acordo com a gravidade e duração da situação e a existência, ou não, de co-morbilidades; um dos fatores preditivos de agravamento e precocidade do quadro é a existência, até às 20 semanas, de pressão arterial média entre 100,110 mm Hg, com necessidade de recurso a terapêutica anti-hipertensora logo no 1º trimestre e na 1ª metade da gravidez⁴⁵. Quando a pré-eclâmpsia sobreposta se instala em situações com estas características, verifica-se que os quadros são mais precoces, mais associados a morbilidade materna grave e a restrição do crescimento fetal.

Figura 2.4. Fatores de risco da história clínica pessoal

IMC > 25	2,47 (1,66-3,67)
Idade materna > 40 anos	1,96 (1,34-2,87)
HT crónica	6,38 (2,38-17,16)
Etnia negra	2,29 (1,16-4,53)
Diastólica > 80 mm Hg	1,38 (1,01-1,87)
PAM 2ºtrimestre ≥ 90 mmHg	3,5 (2,0-5,6)
Aumento de peso excessivo	20-25Kg -1,9 (1,8-1,9)
	25-30Kg -3,0 (2,8-3,2)
Adaptado de	Cnossen et al. BMJ 2008 Brannham et al. AJOG 2011 Schneider et al. J. Perinatal Med 2011

Um fator relacionado com uma redução de risco de pré-eclâmpsia é o consumo de tabaco, provavelmente porque a nicotina reduz a produção de substâncias anti-angiogênicas⁵², para além de ter uma ação inibidora da produção de interleucina-2 (IL-2) pelos monócitos e do fator de necrose tumoral α (TNF α). Contudo, este benefício é contrariado por outras ações da nicotina na gravidez (efeitos adversos sobre a saúde materna, risco de restrição de crescimento fetal, risco de descolamento placentar e parto pré-termo).

c) A Importância da terapêutica profilática: Explicações farmacológicas

O papel incontornável da Aspirina: polémica e evidências

Desde o início dos anos 80 que se debate e avalia o papel do Ácido Acetil Salicílico (AAS ou Aspirina) na prevenção da pré-eclâmpsia e das suas complicações.

O Ácido Acetil Salicílico é usado como medicamento desde há mais de 1 000 anos. É retirado da casca do salgueiro e hoje é o medicamento mais usado no mundo. Foi introduzido como fármaco na medicina moderna em finais do século XIX, mas só 71 anos depois se percebeu o seu efeito na síntese das prostaglandinas; para além disso, inibe a agregação plaquetária em situações de estase vascular ou redução do fluxo.

Hoje sabe-se que a ativação plaquetária surge cedo na gravidez de mulheres que irão ter pré-eclâmpsia; então a Aspirina, através da sua ação inibidora da ativação plaquetária, pode modificar o curso da doença.

Diferentes conceitos e estudos sobre a importância do papel profilático da Aspirina na pré-eclâmpsia passaram por diferentes fases, desde o entusiasmo nos anos 80 até à deceção extrema, nos anos 90 e no início do século XXI.

Os debates incluíram as razões da sua administração, a altura da administração, as doses de administração e os seus efeitos: prevenção de todas as situações de pré-eclâmpsia, seja a precoce ou a tardia, prevenção das complicações maternas ou atenuação dos efeitos da pré-eclâmpsia.

Finalmente, a avaliação do seu papel no desfecho da gravidez deveria incluir apenas as consequências maternas ou também neonatais?

O papel de uma deficiente placentação é encarado hoje como um dos fatores contribuintes para a gênese da pré-eclâmpsia; a vasoconstrição das artérias espiraladas, a hipóxia e a lesão vascular, têm como consequência a lesão do endotélio e a agregação plaquetária.

A hipótese do uso dos agentes anti-plaquetários administrados em baixas doses (entre 50-150mg) é explicada fisiologicamente pelo seu papel inibidor do tromboxano, um potente vaso-constritor⁶² e inibidor da agregação plaquetária, sem inibição da ação vasodilatadora da prostaciclina.

Em 1979 Crandon e Isherwood constataram que as mulheres que tomavam Aspirina por situações variadas tinham menor incidência de pré-eclâmpsia⁵³; Masotti e col⁵⁴ verificaram que a Aspirina em baixas doses tinha um melhor efeito inibidor da ciclo-oxigenase nas plaquetas e nas paredes vasculares. Em 1985 Beaufils e col⁵⁵ publicaram o primeiro estudo randomizado evidenciando o papel da Aspirina, iniciada entre as 12 e 14 semanas, na prevenção de pré-eclâmpsia e restrição do crescimento fetal. Seguiram-se inúmeros estudos dirigidos aos efeitos do fármaco em relação ao feto e em relação à dosagem a utilizar, que foram avaliados em meta-análise realizada por Askie e col⁵⁶. Algumas investigações não encontraram qualquer efeito proveniente do uso da Aspirina no final da gravidez, ou uma vez feito o diagnóstico, acentuando o efeito preventivo do fármaco e não curativo⁵⁷.

Um estudo multicêntrico, o EPREDA, demonstrou também um papel importante na utilização de Aspirina na dose de 150 mg entre as 15-18 semanas, na prevenção do risco de restrição de crescimento fetal, em grávidas com estes antecedentes⁵⁸.

Outros estudos se seguiram com administração de diferentes dosagens de Aspirina e em diferentes idades gestacionais. Um estudo italiano⁵⁹ usou Aspirina numa dose de 50 mg em situações de risco moderado de pré-eclâmpsia, entre as 16 e as 32 semanas, para efeitos profiláticos ou terapêuticos; não foram verificados resultados positivos em termos de redução de doença nos casos comparativamente com os controles, ficando portanto

posto em causa o efeito terapêutico. Ainda em 1993, um estudo de Vinika e col⁶⁰ utilizando uma dose de 50 mg de ácido acetil salicílico em mulheres com hipertensão arterial, iniciada em média às 15 semanas até ao parto, verificou, em comparação com controles, que os agentes anti-plaquetários não impediram a hipertensão materna, mas melhoraram os resultados fetais: menores efeitos da doença sobre a circulação fetal e redução do número de casos com necessidade de recurso a unidades de cuidados intensivos neonatais.

Parecia, pois, promissor o efeito da Aspirina, que modificaria a relação entre tromboxano A₂ (vasoconstritor) e a Prostaciclina (vasodilatadora) em favor do efeito vasodilatador, através da medição dos seus metabolitos Tromboxano B₂ (TXB₂) e 6-keto-prostaglandina F_{1α} (PGF_{1α}). O papel das prostaglandinas estabelecia-se através da sua ação mediadora da reatividade vascular durante a gravidez e a sua produção alterada contribuiria para o aparecimento de pre-eclâmpsia. Hauth e col⁶¹ apresentaram o primeiro estudo em que avaliaram o papel da Aspirina administrada às 24 semanas a nulíparas sem outro risco para além da sua nuliparidade e apresentaram resultados, que favoreceram o seu uso, como preventivo da pre-eclâmpsia, neste grupo de grávidas.

Embora os princípios fisiopatológicos estivessem bem estabelecidos, nem todos os estudos posteriores foram favoráveis à utilização da Aspirina para a profilaxia da pré-eclâmpsia ou suas complicações. Até aqui, todos os estudos que foram publicados, embora prospetivos e com randomização, tinham um número de casos reduzido.

Um estudo de 1993 de Sibai e col⁶², com um número já significativo de nulíparas (2985) recrutadas entre as 13 e 25 semanas de gestação, concluiu que existia uma redução de casos de pré-eclâmpsia no grupo de estudo, mas encontrou morbilidade neonatal acrescida, por aumento de casos de *abruptio placenta*.

Apesar do uso profilático ou terapêutico de ácido acetil-salicílico na gravidez ter continuado na ordem do dia, o estudo multicêntrico CLASP⁶³ publicado em 1994 veio refrear o otimismo existente. Com um número significativo de casos (9364), tinha, no entanto, dois objetivos difíceis de conciliar já nessa altura: a administração de Aspirina a nulíparas para objetivos profiláticos ou terapêuticos, o que significava que podiam ser introduzidos casos entre as 12 e as 32 semanas. As conclusões foram as de que não se

justificaria o uso de agentes anti-plaquetários para fins profiláticos ou terapêuticos em mulheres cujo risco de pré-eclâmpsia ou restrição do crescimento fetal se baseasse apenas na nuliparidade, mas somente nos casos com risco de grande prematuridade por pré-eclâmpsia precoce. Nesse grupo de mulheres parecia apropriado iniciar Aspirina em baixas doses, no segundo trimestre. Portanto, como se afirmava num comentário do mesmo jornal em que foi publicado, a hipótese de haver um fármaco barato, seguro e eficaz para uso de rotina e generalizado, não foi confirmada por este estudo. Contudo, foi confirmada a segurança do fármaco.

Em avaliações posteriores à publicação deste estudo multicêntrico, Hermida e col⁶⁴ assinalaram a importância de encontrar a altura do dia em que a administração de Aspirina traduz melhores efeitos. A ação anti-agregante plaquetária da Aspirina é dependente do ritmo circadiano da sua administração, por duas ordens de razões: o estudo do efeito fármaco-cinético do fármaco demonstrou que a *clearance* aumenta durante o dia em relação à noite e também que existe uma relação circadiana na produção de prostaciclina e tromboxano, demonstrando-se uma maior produção no período noturno. Daí que este autor tenha assinalado a importância da prescrição de anti-plaquetários à noite, por terem um efeito mais expressivo.

Em 2007 Askie e col⁵⁶ publicaram uma meta-análise (estudo PARIS - *Perinatal Antiplatelet Review of International Studies*); esta revisão procurou situar-se nos estudos que tinham por objetivo avaliar o papel da Aspirina em situações de alto risco para pré-eclâmpsia. Avaliaram 36 trabalhos que obedeciam aos critérios que colocaram, e que foram publicados entre 1985 e 2005. Dos resultados verificou-se a confirmação do papel da Aspirina na redução em 10% de casos do risco relativo de pré-eclâmpsia ou parto antes das 34 semanas, bem como de complicações graves a ela associadas.

Bujold e col⁶⁵ publicaram em 2010 uma meta-análise dos estudos prospetivos randomizados publicados, envolvendo a administração de anti-plaquetários na dose de 50 a 150 mg/dia em gestações inferiores a 16 semanas, procurando respostas para as questões que se colocam hoje em debate sobre o papel da Aspirina. Nos objetivos principais do estudo incluíram a avaliação da mortalidade perinatal precoce e nos secundários a incidência de pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal e complicações

perinatais associadas a estas situações. Foram incluídos 42 estudos e concluíram que a administração de Aspirina antes ou após as 16 semanas apresentava resultados com diferenças significativas em relação à ocorrência de mortalidade perinatal, ao aparecimento de pré-eclâmpsia, restrição do crescimento fetal e prematuridade, estando favorecidos os resultados quando a administração era feita antes das 16 semanas. Em relação à dose utilizada, não encontraram diferenças significativas entre 80 mg ou 150mg, desde que a administração fosse iniciada antes das 16 semanas. Neste estudo, a justificação para a inclusão das 16 semanas como o limite da idade gestacional para evidenciar os melhores efeitos da aspirina, é baseada no processo fisiológico associado à placentação no que diz respeito à invasão das arteríolas espiraladas: este processo inicia-se entre as 8-10 semanas, na invasão da decídua pelo trofoblasto, atingindo-se as camadas musculares miométriais pelas 16 semanas. A Aspirina melhora a facilitação da invasão do trofoblasto, pela redução da produção de tromboxano, redução da vasoconstrição local e aumento da angiogénese. Em suma, há uma redução dos processos trombóticos associados à placenta⁶⁶⁻⁶⁸. Sugerem ainda que os melhores efeitos serão obtidos se a administração se iniciar entre as 8-10 semanas nas situações de alto risco para pré-eclâmpsia.

Depois dos estudos amplamente realizados na década de 90, ressalta que a indicação para o uso de Aspirina, baseada em fatores de risco claros para o aparecimento ou repetição de uma pre-eclâmpsia, ou de restrição do crescimento fetal, é importante; outro facto relevante é a altura do início da administração do fármaco, que deve ser sempre antes das 16 semanas; o 3º é a dose, parecendo que a dose ideal se situa entre os 100 mg e os 150 mg⁶⁹.

De ressaltar que a etiologia da pré-eclâmpsia se desenha precocemente na gravidez, e que haverá outros fatores importantes na resposta vasoativa, para além do desequilíbrio na relação prostaciclina /tromboxano⁷⁰. A pesquisa desses outros fatores constituirá preocupação de muitos investigadores nos anos subsequentes e serão poucos os estudos dedicados à Aspirina, na década seguinte. Outra preocupação será a de procurar testes preditivos precoces, que identifiquem as situações de risco para pré-eclâmpsia precoce, a quem se imponha fazer a terapêutica com Aspirina.

d) O papel dos anti-oxidantes, do Cálcio e da vitamina D na Pré-eclâmpsia

Existe na Pré-eclâmpsia uma vasoconstrição sistémica, uma baixa da volémia e uma sensibilidade anormal aos agentes vaso-pressores.

A produção de óxido nítrico, um potente vasodilatador, está aumentada na gravidez. O óxido nítrico tem um papel fundamental na regulação do fluxo útero-placentar. O trofoblasto quando invade a decídua e as arteríolas espiraladas gera óxido nítrico que tem um efeito inibidor da agregação plaquetária. A baixa da pressão arterial na gravidez normal é obtida com a participação do óxido nítrico e na Pré-eclâmpsia há uma redução da produção de óxido nítrico⁷¹.

O interesse pela ação do óxido nítrico na Pré-eclâmpsia surgiu após os primeiros resultados negativos com a Aspirina e depois de se conhecerem os efeitos dos dadores de óxido nítrico na doença cardiovascular. Uzan⁷³ (1996) procurou responder à questão da utilização de dadores de óxido nítrico. Sabendo que não havia então qualquer agente cuja utilização fosse recomendada na gravidez, avança com a hipótese de poder existir para a gravidez um fármaco semelhante à aspirina e aos dadores de óxido nítrico. A sua ação passaria pela ativação da enzima que aumenta o GMP cíclico intracelular, inibidor da agregação plaquetária e vasodilatador⁷².

A utilização de dadores de óxido nítrico em pequenas séries de doentes foi iniciada e teve resultados prometedores⁷⁴, com um efeito vasodilatador da circulação útero-placentar. Contudo, alguma precaução foi usada na sua utilização; se a fisiologia e a fisiopatologia da pré-eclâmpsia justificam a teorização do papel do óxido nítrico, na síndrome da preeclâmpsia intervêm, por certo, vários fatores e nem sempre os dadores de óxido nítrico terão o mesmo efeito⁷⁵.

Para além da síntese de óxido nítrico, foi evidenciado também o papel da endotelina, um vasoconstritor poderoso; a endotelina 1 é produzida nas células do endotélio e os seus recetores aumentam, quando há vasoconstrição. A sua produção aumenta na pré-eclâmpsia, embora para este facto exista uma compreensão pouco clara, sabendo-se que é sobretudo um marcador de lesão do endotélio⁷⁶.

O papel dos anti-oxidantes na prevenção da pré-eclâmpsia foi também investigado. O *stress* oxidativo é considerado um intermediário entre as duas fases da patogênese da pré-eclâmpsia, e foi evidenciado através dos seus marcadores e da redução de anti-oxidantes⁷⁶⁻⁷⁹, como a vitamina C e E em soros de grávidas com pré-eclâmpsia, quando comparados com mulheres sem a doença. Os anti-oxidantes são fundamentais para a manutenção da integridade celular, protegendo as células das agressões causadas pelo *stress* oxidativo.

Em 2006^{80,84} foram publicados dois estudos randomizados com 2410 mulheres em risco de pré-eclâmpsia, a quem foram administrados 1000mg de vit.C e 400 UI de vitamina E, sendo os resultados desanimadores. Não se verificaram diferenças no grupo com terapêutica e no grupo sem terapêutica. Os autores consideraram, no entanto, que a ausência de efeitos neste trabalho não deveria ser extrapolada para outros anti-oxidantes e que estes resultados não deveriam pôr em causa o papel do *stress* oxidativo na gênese da pré-eclâmpsia.

Outro estudo prospetivo randomizado⁸² multicêntrico, publicado em 2010, envolvendo 9 969 nulíparas sem risco para pré-eclâmpsia, em que a um dos grupos foi feita administração diária de 400U de vitamina D e 1000mg de vitamina C, com um placebo no grupo controle, concluiu também negativamente sobre o efeito destes dois anti-oxidantes, nestas doses, na prevenção da pré-eclâmpsia.

Uma revisão sistemática publicada em 2011⁸³, com avaliação dos estudos randomizados e controlados, verificou também que não havia diferenças na redução do risco de pré-eclâmpsia ou outros resultados maternos e perinatais, entre o grupo com terapêutica com vitamina C e E e o grupo em que tinha sido administrado placebo.

Existe uma relação entre hipocalcémia e hipertensão, que se explica pela estimulação da hormona paratiroide, da renina e do aumento do cálcio intra-celular no músculo liso dos vasos, originando vasoconstrição. A partir da década de 80 vários estudos foram realizados com suplementos de cálcio, no intuito de prevenir a pré-eclâmpsia.

Em 1996 foi publicada uma meta-análise⁷⁸ sobre utilização de suplementação de cálcio na dieta, na prevenção da hipertensão arterial na grávida. A evidência em estudos animais e

observacionais quanto ao estudo do cálcio na gravidez, sugere que a carência de cálcio se associa a hipertensão arterial. Estes aspectos são importantes em termos de saúde pública, uma vez que em muitas regiões com alta prevalência de hipertensão arterial, a ingestão de cálcio é muito baixa. As conclusões desta meta-análise referem que apenas se verificou uma descida na pressão sistólica com a ingestão de cálcio, não havendo qualquer efeito na pressão diastólica. Um estudo prospetivo realizado nos EUA em 4589 nulíparas grávidas⁷⁹ sem doenças anteriores, revelou que a ingestão diária de 2g de cálcio elemento ou placebo não contribuiu para a prevenção da pré-eclâmpsia.

Numa revisão sistemática de 12 trabalhos⁸¹ realizados com utilização de cálcio para prevenção do risco de doenças hipertensivas, embora com diferentes objetivos e diferentes doses, a conclusão parece ser a de que em populações carenciadas pode haver benefício na utilização de cálcio para redução de risco de pré-eclâmpsia e recomenda que, na fase pré-concepcional, haja correção de cálcio na dieta.

No sentido de avaliar a eficácia de uma atitude preventiva para a pré-eclâmpsia baseada na administração de cálcio em populações carenciadas, foi realizado um estudo multicêntrico sob os auspícios da UNFPA e OMS e publicado em 2006, em que 8325 mulheres com dieta carenciada em cálcio foram divididas em 2 grupos e a um deles foi administrada uma dose de 1,5g de cálcio por dia. As conclusões obtidas pelo estudo foram que, embora não houvesse uma prevenção da pré-eclâmpsia, no grupo a quem foi administrado cálcio, houve uma redução da gravidade desta patologia⁸⁴.

A FDA⁸⁵ publicou uma nota em 2007 acerca do uso sistemático de suplementos de cálcio na gravidez, afirmando que não há evidência suficiente para esta recomendação. Contudo, a OMS⁸⁶ mantém a necessidade de fazer suplementos de cálcio em doses entre 1,5 e 2 g a populações carenciadas e com pouca ingestão de cálcio na dieta, que se mantêm sustentadas em estudos com número adequado de casos, que voltaram recentemente a ser avaliados em meta-análise⁸⁷.

Investigações mais recentes procuraram avaliar o papel do déficite de vitamina D na pré-eclâmpsia. O déficite em vitamina D reduz a concentração de fósforo e cálcio no sangue; por outro lado, a vitamina D reduz a resposta inflamatória e a produção de interleucina-6 (IL-6), tendo sido posta a hipótese de um dos fatores que colaboram na génese da pré-

eclâmpsia ser um déficit em vitamina D^{88,89}. No entanto, Powe e col⁹⁰, mesmo fazendo o seu estudo no 1º trimestre, não conseguiu provar qualquer relação entre déficit da fração total ou livre de vitamina D e pré-eclâmpsia, considerando que a sua administração a título profilático, deve aguardar estudos em que esta relação seja provada.

Um recente trabalho de Xu e col⁹¹, baseado no papel da vitamina D como anti-inflamatório em múltiplos sistemas e nas células do trofoblasto, procurou avaliar se um déficit de vitamina D poderia ter um papel contributivo no aumento da resposta inflamatória da pré-eclâmpsia, utilizando como marcador a IL-6. Foi encontrada uma associação positiva entre déficit de vitamina D e risco de pré-eclâmpsia. No entanto, não foi possível provar nenhuma relação entre déficit de vitamina D e aumento de IL-6; a hipótese colocada pelos autores é a de que, embora a relação *in-vitro* se tenha verificado, na pré-eclâmpsia a relação far-se-à através de uma outra ação da vitamina. Sabe-se que a vitamina D regula a angiogénese através da ação no gene de transcrição do VEGF e da sua ação nas células do músculo liso dos vasos, mas também através da sua ação no sistema renina-angiotensina. Contudo, perante os resultados da sua investigação, os próprios autores não conseguem dar uma explicação para esta associação que outros não apontam. Como explicação para a incapacidade de provar neste estudo a teoria inicial, apresentam a hipótese de a colheita dos marcadores ter sido feita às 35 semanas e de a ação da vitamina D se fazer sentir essencialmente nos estádios precoces da doença, na fase de remodelação vascular placentar, o mesmo sucedendo com a relação entre a vitamina D e as citocinas inflamatórias.

e) Novas linhas de investigação.

Papel atual dos marcadores angiogénicos e anti-angiogénicos

As causas da pré-eclâmpsia permanecem ainda com necessidades de clarificação; no entanto, o início do século XXI trouxe alguns avanços e o conceito de que era necessário identificar precocemente fatores da fisiologia e da vasculogénese no 1º e 2º trimestre que pudessem servir como marcadores do processo fisiopatológico, dominou esta década.

Desde 2000 Campbell⁹² e posteriormente Nicolaidis⁹³ publicaram estudos sobre a utilidade da velocimetria *doppler* das artérias uterinas entre as 20 e as 24 semanas como

preditores de risco de pré-eclâmpsia e /ou restrição do crescimento fetal. Baseados no facto de haver uma invasão deficiente das arteríolas espiraladas pelo trofoblasto, falhando a sua transformação em vasos de baixa resistência, a alta resistência vascular traduz-se por índices de pulsatilidade ou de resistência elevados. A estes trabalhos muitos se seguiram e em 2008 foi publicada uma revisão sistemática de 74 estudos com 80 000 mulheres; esses trabalhos incluíam casos sem qualquer risco ou outros com elevados fatores de risco, concluindo que a fluxometria das uterinas é melhor preditor de pré-eclâmpsia que de restrição do crescimento fetal⁹⁴.

Mais recentemente foi utilizado o Índice de Pulsatilidade (IP) das artérias uterinas no 1º trimestre como primeiro teste, através da realização de fluxometria entre as 11 e as 13s+6d, com posterior confirmação no 2º trimestre. Em 2008 Plasencia e col⁹⁵ publicaram um estudo prospetivo de gestações simples, com taxa de deteção de risco de PE entre 40 a 50% às 12 e 22 semanas, respetivamente, e com 10% de falsos positivos. Estes autores, associando o IP das artérias uterinas a fatores de risco da história pessoal, conseguiram detetar 75% dos 20% de casos que desenvolveram pré-eclâmpsia precoce (antes das 34 semanas).

A redução da perfusão útero-placentar por invasão anormal das arteríolas espiraladas pelo trofoblasto (que pode ser constatada através da fluxometria das artérias uterinas) é seguida da estimulação e reação das células do citotrofoblasto placentar com a secreção de substâncias solúveis para a circulação materna que atuam essencialmente como fatores anti-angiogénicos⁹⁶⁻⁷; numa primeira fase, através da hipóxia placentar só há estimulação das células do citotrofoblasto, com produção de sFlt-1; as células endoteliais, que produzem VEGF, vaso-dilatador e proangiogénico ficam com expressão reduzida.

Durante o período entre 2003 e 2010, a generalização do estudo dos fatores de angiogénese e anti-angiogénese baseou-se na constatação de que nas situações em que há hipoxia placentar e, nas mulheres destinadas a ter pré-eclâmpsia, existe um balanço negativo entre fatores angiogénicos, como o fator de crescimento placentar (PlGF) e o fator de crescimento vasculo endotelial (VEGF) numa ação favorecida pelo óxido nítrico e a prostaciclina, e fatores anti-angiogénicos, como a endogлина solúvel e o recetor solúvel fms-tirosina quinase (sFlt). Foi possível isolar o sFlt-1 que neutraliza a ação das

substâncias pro-angiogênicas, bloqueando os seus recetores nas mulheres que vão ter pré-eclâmpsia, originando também vasoconstrição generalizada e proteinúria. Estes estudos começaram pela avaliação em modelos animais e seguiu-se posteriormente o isolamento do fator anti-angiogénico (s-Flt-1), levando em 2003 à publicação de importantes artigos de investigação⁹⁷⁻⁹⁹. Quando estudados em ratas grávidas, a associação sEndoglina e sFLT-1 provocou um quadro semelhante à síndrome de HELLP e síndrome nefrótica. Portanto os investigadores concluíram que a sua associação origina disfunção endotelial e pré-eclâmpsia⁹⁷.

Foram realizados estudos com a endoglina que tem elevada expressão no endotélio vascular e no sinciciotrofoblasto. Tem maior regulação na pré-eclâmpsia, libertando a endoglina solúvel, proteína anti-angiogénica que inibe os fatores de crescimento $FGF\beta_1$ na circulação, aumenta a permeabilidade vascular e induziu hipertensão num estudo realizado em ratas. O doseamento da endoglina solúvel permitiu avaliar que a sua concentração sobe nas últimas semanas de uma gravidez normal, mas que na pré-eclâmpsia sobe mais cedo, com um pico na doença clínica⁹⁸. Também outras proteínas placentares foram usadas como marcadores de pré-eclâmpsia, procurando-se aquelas cuja concentração aumenta antes da instalação do quadro clínico - estão neste casos a Activina A e a Inibina A cuja concentração aumenta, sendo a precocidade do aumento coincidente com a precocidade de aparecimento do quadro de pré-eclâmpsia⁹⁹.

Em 2013, trabalhos publicados avaliaram se a endoglina solúvel é um bom marcador de pré-eclâmpsia precoce e tardia; o estudo de Lai e col⁹⁸ demonstrou que é um marcador de pré-eclâmpsia precoce, apresentando valores entre as 11-13 semanas já elevados comparativamente com outros grupos, tendo apresentado valores também igualmente elevados por volta das 30-33 semanas nas situações destinadas a ter pré-eclâmpsia às 34s, ou com mais de 34 semanas.

Numa gravidez normal, as concentrações de pIGF aumentam durante os dois primeiros trimestres, com um pico entre as 29 e 32 semanas e baixam a partir daí. No 1º trimestre, entre as 11 e as 13 semanas as concentrações baixam nas mulheres que vão ter pré-eclâmpsia, comparativamente com controles com tensão normal, sendo a diferença menos marcada nas 5 semanas que precedem a ocorrência da síndrome materna⁴. Para

além desta fase inicial da gravidez foram realizados estudos que comprovaram que a PIGF está reduzida no soro de mulheres com pré-eclâmpsia¹⁰⁰.

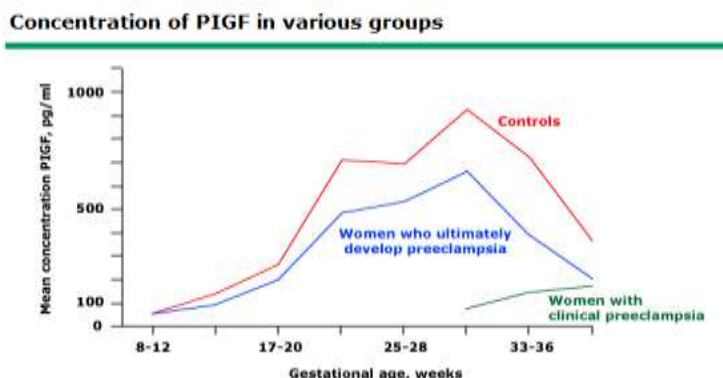


Figura2. 5 - Variação da concentração de pIGf com a idade gestacional. Modificado de LevineRJ, Maynard SE, Qian C, et al. N Engl J Med 2004;350:672

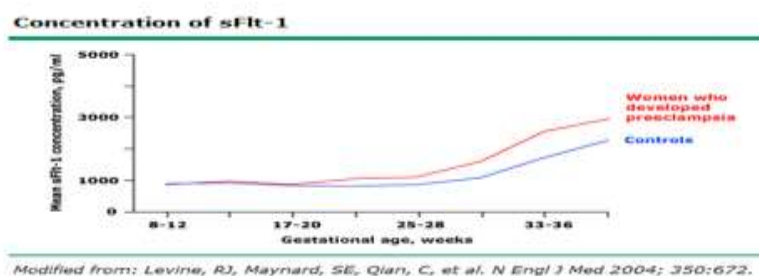


Figura 2. 6 – Variação da concentração de sFlt-1 ao longo da gravidez. Modificado de LevineRJ, Maynard SE, Qian C, et al. N Engl J Med 2004;350:672

Os níveis séricos de sFlt-1 na pré-eclâmpsia estão aumentados na fase ativa da doença, quando comparada com a gravidez normal. Os níveis aumentam a partir das 20 semanas nas mulheres que vão ter pré-eclâmpsia e clinicamente a elevação de sFlt-1 é diretamente proporcional à gravidade da doença¹⁰¹⁻².

O nível de factores angiogénicos no 1º trimestre tem sido alvo de vários estudos e a baixa da concentração de PIGF no 1º trimestre tem permitido a sua utilização como marcador precoce do risco de Pré-eclâmpsia. Num estudo prospetivo longitudinal realizado em 2007 numa coorte de grávidas com pelo menos um fator de risco para pré-eclâmpsia, verificou-se que as elevações de sFlt-1/PIGf no final do 2º trimestre¹⁰³ antecipam o aparecimento de pré-eclâmpsia precoce (com menos de 34 semanas) e uma subida rápida pode indicar um aparecimento de pré-eclâmpsia num qualquer momento.

Alguns autores advogam que os testes devem ser realizados o mais precocemente possível no 1º trimestre, entre as 11-13+6 semanas, no momento em que são realizados os rastreios de aneuploidias, para que nos resultados considerados com risco elevado, possam ser realizadas medidas preventivas, nomeadamente através de utilização precoce de agentes anti-plaquetários. Foram testadas outras proteínas placentares entre as 11 e 13s+6d, como possíveis marcadores de pré-eclâmpsia; foi o caso da PP₁₃, que originou algumas publicações nos anos de 2006 e 2007, com associação ao índice de pulsatilidade das artérias uterinas¹⁰⁵ ou com mais um fator, como o PAPP-A¹⁰⁴. Contudo, verificou-se que PP₁₃ não acrescentaria nada à capacidade preditiva de PE e foi abandonada.

Os marcadores angiogénicos usados isoladamente, ou em combinação, podem ser importantes preditores de pré-eclâmpsia. Contudo, não existe ainda atualmente um teste preditivo de consenso, resultante de estudos multivariados. Foram descritos também muitos fatores de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, com riscos relativos de 1,5 a 9,7 em meta-análises e revisões sistemáticas¹¹¹. A investigação acerca da altura exata em que se dão as modificações dos bio-marcadores e o intervalo entre esta altura e o início dos sintomas clínicos, mostrou que em nulíparas e em situações em que há pelo menos um fator de risco, o momento em que se dá a elevação do sFlt-1 e a sFlt-1/PlGF antecede o início da doença clínica de 5 a 8 semanas¹⁰⁷.

Atualmente existe um consenso sobre a necessidade de usar mais do que um marcador para a pré-eclâmpsia e combinar no estudo de fatores preditivos os fatores da história pessoal e os marcadores bioquímicos. Os estudos demonstraram que esta metodologia aumenta a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico¹⁰⁶⁻⁸. Em 2009, Poon e col¹⁰⁸ publicaram um estudo com grande número de casos (coorte de 7797 em que 3,7% tiveram complicações hipertensivas) em que é apresentado um modelo preditivo de pré-eclâmpsia, tendo sido identificados como fatores importantes o índice de pulsatilidade das artérias uterinas, a pressão arterial média, o valor sérico da proteína A associada à gravidez (PAPP-A), o valor da PlGF, o índice de massa corporal, a paridade e a existência de passado de pré-eclâmpsia, com valores elevados de sensibilidade e especificidade.

Estes resultados encorajadores levaram Levine e Lindheimer a escrever num editorial de 2009 da revista "Hypertension" – "Finalmente, uma possibilidade de predição precoce de pré-eclâmpsia no 1º trimestre"¹⁰⁹.

A existência de fatores na história pessoal, a pressão arterial média, em conjunto com testes laboratoriais - doseamento do marcador de angiogénese - PlGF, ou a proteína placentar PAPP-A alterados, e a existência de alterações na fluxometria das artérias uterinas com índices de pulsatilidade anormais, podem hoje ser encarados como preditivos de risco de pré-eclâmpsia na gravidez¹¹⁰⁻⁴.

Isso pode determinar que deve ser dada atenção especial ao seguimento da gravidez em centros de cuidados diferenciados, ou a aconselhar atitudes profiláticas, nomeadamente a administração de Aspirina em baixas doses, que mostrou algum benefício para a mãe, quando administrada até às 16 semanas de gestação, em situações de risco comprovado. Este facto levou a que hoje em dia esta seja considerada uma atitude de boa prática médica por muitas sociedades da especialidade de Obstetrícia, esperando-se que possam surgir nos próximos anos, outras alternativas terapêuticas.

Capítulo 3.

**Contextualização - As consequências do adiamento da
maternidade**

As consequências do adiamento da maternidade

3.1. Hipertensão crónica e as suas consequências na gravidez

A doença hipertensiva crónica está presente em cerca de 22% das mulheres em idade reprodutiva e abrange 1 a 5% de mulheres grávidas, variando a incidência com a idade, etnia, doenças associadas e índice de massa corporal^{25,125}. Em muitos trabalhos publicados nos últimos anos, é referido um aumento de pré-eclâmpsia em mulheres com hipertensão crónica com uma incidência superior da doença em algumas regiões do globo, como em África e na América^{115,125}. Contudo, é em algumas destas regiões que existe uma menor capacidade assistencial das populações e onde os recursos socio-económicos são menores; estes fatores associam-se a uma maior prevalência de doenças agudas e crónicas e a hipertensão é uma delas. Nos continentes e regiões mais desenvolvidas, o adiamento da gravidez tem vindo a contribuir para um aumento do número de casos de hipertensão crónica, diagnosticados previamente ou durante a gravidez¹¹⁶.

A gravidez associada a hipertensão crónica tem um risco aumentado de poder vir a ser complicada de parto pré-termo, restrição do crescimento fetal, pré-eclâmpsia e aumento da taxa de cesarianas¹¹⁷.

A classificação atual demonstra a existência de duas grandes categorias: hipertensão essencial, correspondendo a 90% dos casos, quando após a investigação não é possível encontrar uma causa aparente, e a hipertensão secundária, havendo como fator primário uma doença renal, da suprarrenal ou reno-vascular (glomeruloesclerose, nefrite intersticial, rim poliquístico, estenose da artéria renal, feocromocitoma), correspondendo a 10% das hipertensões. Cerca de 15 a 25% das grávidas com hipertensão prévia à gravidez, podem ter uma pré-eclâmpsia sobreposta¹¹⁷⁻⁸.

Em relação à classificação da hipertensão fora da gravidez, existe um consenso internacional de que valores de pressão arterial sistólica e diastólica devem ser inferiores a 120/80 mm Hg para que haja redução dos riscos cardio-vasculares.

De acordo com as normas de orientação europeias e da OMS, consideram-se normais valores de pressão arterial sistólica inferiores a 130mm Hg e de pressão diastólica

inferiores a 85 mm; classificam-se como pré-hipertensão valores de pressão arterial sistólica entre 130 e 139mm Hg e de pressão diastólica entre 85 a 89mm Hg¹¹⁹.

A Associação Europeia e a Organização Mundial de Saúde classificam a hipertensão em grau 1,2,3, quando os valores são inferiores a 150/90 mm Hg (grau 1), inferiores a 160/110 mm Hg (grau 2) e superiores (grau 3); mais recentemente estão enquadrados no conceito de hipertensão os valores elevados apenas da pressão sistólica, mesmo que a diastólica esteja dentro de valores normais¹¹⁹.

A hipertensão crónica na gravidez, na sua etiologia essencial e nas suas formas ligeiras está habitualmente sub-diagnosticada, uma vez que na primeira fase da gravidez a descida fisiológica da pressão arterial pode reduzir a identificação de muitos casos¹²⁰. Nas situações de doença hipertensiva ligeira, não acompanhada de sintomatologia e não diagnosticada previamente à gravidez, acontece muito frequentemente que o seu diagnóstico surge somente na 2ª metade da gravidez, confundindo-se, portanto, com a hipertensão gestacional¹²⁴⁻⁵. O diagnóstico só se fará na fase de reclassificação, 12 semanas após o parto, quando não se verifica a normalização dos valores da pressão arterial nesse momento, ao contrário do que sucede quando a hipertensão é gestacional.

Tem-se verificado nas últimas 3 décadas uma evolução no conhecimento da doença hipertensiva em geral e da que ocorre na gravidez, nomeadamente quanto aos mecanismos de controle tensional. Os fatores reguladores não são diferentes das situações em que não há gravidez, nomeadamente o sistema nervoso autónomo, as catecolaminas, o sistema renina-angiotensina¹²¹⁻¹²³.

As modificações vasculares específicas da gravidez ainda não estão completamente explicadas, sobretudo na hipertensão crónica. Ao contrário da gravidez normal, o sistema renina-angiotensina está estimulado na grávida hipertensa¹²³. A produção aumentada de óxido nítrico é responsável pela vasodilatação periférica. Uma das áreas de maior investigação atual é a que procura ligar o papel do endotélio e das hormonas da gravidez ao aparecimento de hipertensão ou ao seu agravamento. Também têm sido integradas as alterações circulatórias fisiológicas da gravidez, o aumento do débito cardíaco e do volume de sangue, as alterações fisiológicas do rim e do seu funcionamento nos processos pato-fisiológicos que ocorrem na hipertensão crónica.

Na hipertensão essencial, a excreção renal de sódio está reduzida e existe, ao contrário das situações sem patologia hipertensiva, um aumento da resistência vascular periférica; nas situações complicadas de pré-eclâmpsia existe hipocalciúria, uma subida da creatinina plasmática e do ácido úrico, baixa da atividade da renina plasmática, descida dos níveis de estradiol e redução dos níveis de óxido nítrico¹²³. Os níveis de agentes angiogénicos estão baixos na pré-eclâmpsia sobreposta, tal como nas outras situações de pré-eclâmpsia e existe um aumento dos fatores anti-angiogénicos, sugerindo processo idêntico ao que se verifica na pré-eclâmpsia em mulheres sem hipertensão prévia. A ativação do sistema renina-angiotensina é uma das razões para um aumento de risco de pré-eclâmpsia sobreposta nas grávidas com hipertensão secundária¹²².

As razões que levam uma situação de hipertensão crónica a ser complicada de pré-eclâmpsia estão relacionadas com fatores genéticos, metabólicos, como a hipertrigliceridémia e a insulino-resistência, mas terá de haver questões associadas à gravidez, quer placentares, quer fetais^{124,5}. As complicações fetais, nomeadamente a morte perinatal está aumentada na pré-eclâmpsia sobreposta (Rey e Couturier,1994)¹²⁶. Estes autores referem que o risco de restrição de crescimento fetal ocorre em 35% dos casos de pré-eclâmpsia sobreposta e apenas em 10% dos casos de hipertensão crónica não complicada.

Para uma explicação das consequências da hipertensão prévia durante uma gravidez, deve ser avaliada a influência de diferentes fatores como a dieta, a obesidade, a idade e o tempo de duração da hipertensão, bem como a sua repercussão sistémica.

A influência de fatores de risco conhecidos (idade, paridade, IMC) no agravamento de quadros de hipertensão crónica e passíveis de originar pré-eclâmpsia sobreposta têm sido apresentados em diversos trabalhos prospetivos¹²⁵⁻⁷. Não é linear que estes fatores reconhecidos para a pré-eclâmpsia tenham a mesma responsabilidade no agravamento de quadros de hipertensão crónica com aparecimento de pré-eclâmpsia sobreposta. Sibai¹²⁵ e col (2011) numa avaliação de fatores de risco para pré-eclâmpsia sobreposta concluíram que nem a idade materna, nem o IMC influenciavam o aparecimento de pré-eclâmpsia sobreposta, mas sim os valores prévios da pressão arterial; também Chapell¹²⁷ e col (2008) não encontraram uma relação linear entre o aumento do IMC e pré-

eclâmpsia sobreposta, sendo esta mais prevalente no grupo com excesso de peso; a etnia negra constituiu um grupo de risco, como já é conhecido, mas nem a idade materna nem a paridade influenciaram o agravamento da doença, o que demonstra que nem a idade mais baixa nem a multiparidade têm efeito protetor, quando se trata de hipertensão prévia à gravidez. Estes autores encontraram também valores tensionais no início da gravidez compatíveis com hipertensão e o consumo de tabaco, como fatores de risco de agravamento e concluem com a necessidade de se encontrarem bio-marcadores preditivos do agravamento materno-fetal. Em 2008, Sibai¹²⁸ e col publicaram um estudo sobre marcadores bioquímicos (inibina, PlGF, sFlt-1) em mulheres com passado de pré-eclâmpsia, ou com hipertensão crônica; embora os biomarcadores tivessem correspondido ao que é a fisiopatologia conhecida para a pré-eclâmpsia (redução da PlGF e aumento da sFlt-1), encontraram baixa sensibilidade e especificidade para a predição precoce de pré-eclâmpsia neste grupo. Também com este objetivo de encontrar marcadores para um modelo preditivo, Phyllis August¹²⁹ e col (2004), encontraram como marcadores de pré-eclâmpsia sobreposta a pressão arterial sistólica superior a 140 mm Hg, elevação do ácido úrico e redução da renina plasmática às 20 semanas. Posteriormente, em 2012, estes autores realizaram um estudo dos marcadores bioquímicos seriados ao longo da gravidez e concluíram que o processo fisiopatológico da pré-eclâmpsia sobreposta parece ser semelhante ao descrito na pré-eclâmpsia, havendo um compromisso placentar com libertação para a circulação de fatores anti-angiogénicos que originariam alterações que conduzem a um excesso da resposta inflamatória e também a uma disfunção generalizada do endotélio; apesar de terem poucos casos, consideraram que era possível prever a pré-eclâmpsia precoce, com a avaliação seriada dos marcadores¹⁵³. Mantém-se, contudo um número reduzido de estudos sobre os mecanismos do compromisso da angiogénese na pré-eclâmpsia sobreposta.

Se não controlada, a hipertensão crônica na gravidez pode contribuir para agravamento do quadro materno, com risco de morte materna por acidente vascular cerebral, risco de morte fetal, associados a pré-eclâmpsia sobreposta; contudo, há situações em que a hipertensão não sofre agravamento¹³⁰.

Uma das complicações associadas à pré-eclâmpsia sobreposta que tem um risco triplicado nesta patologia é o descolamento placentar, ou *abruptio placentae*. A

hipertensão secundária a patologia renal, ou a doenças que se acompanham de complicações renais, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) têm elevado risco de pré-eclâmpsia sobreposta e precoce¹³¹.

Vanek¹³⁰ e col (2004) verificaram que mesmo sem ter em consideração as situações de pré-eclâmpsia sobreposta, a hipertensão crônica está associada a um aumento de risco de cesariana e hemorragia pós-parto. Tulli¹³⁰ e col (2011) num estudo de coorte retrospectiva de 18 anos, com 1032 casos com hipertensão crônica, 489 casos com pré-eclâmpsia sobreposta e 4217 com pré-eclâmpsia, comparados com controles sem patologia (57103), verificaram que não existiam diferenças nas variáveis demográficas no grupo que teve pré-eclâmpsia quando comparado com o grupo que teve pré-eclâmpsia sobreposta, mas neste grupo o parto pré-termo precoce e tardio era mais frequente, a taxa de cesarianas foi mais elevada e o número de recém-nascidos com necessidade de permanência em cuidados intensivos também foi numericamente superior.

O envolvimento de órgãos alvo (rim, coração, retina e sistema nervoso central) é uma complicação habitualmente associada à pré-eclâmpsia sobreposta. A diabetes gestacional é também uma co-morbilidade associada à hipertensão, partilhando ambas as patologias alguns fatores de risco, como a obesidade e a insulino-resistência¹³²⁻³⁴.

A existência de hipertensão prévia à gravidez exige investigação etiológica e avaliação da repercussão sistêmica em fase pré-concepcional, para que se possa ter em conta a gravidade do quadro quando se planeia uma gravidez e para que seja possível que a gravidez ocorra numa fase de bom controle da doença. No caso de uma hipertensão secundária, é importante um diagnóstico correto, para que seja possível intervir em algumas situações suscetíveis de correção cirúrgica, como é o caso do feocromocitoma e da estenose da artéria renal, para poderem ser reduzidos os riscos da sua repercussão na gravidez¹³⁵.

Também em fase pré-concepcional se deve fazer a correção terapêutica para fármacos sem repercussão ou influência na gravidez, como é o caso da Metildopa, inibidores dos canais de cálcio e alguns dos Beta Bloqueantes, sabendo que não devem ser usados inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), ou inibidores dos recetores da angiotensina 2 (ARA2) associados a fetopatia ou a falência renal fetal¹³⁶.

3.2. Consequências da associação de Hipertensão Crónica a Diabetes na gravidez

A diabetes mellitus constitui um grupo heterogéneo de doenças metabólicas associadas a uma deficiente secreção e ação da insulina, de que resulta uma hiperglicemia permanente. Pode existir previamente ou surgir no decurso da gravidez, sendo classificada então como gestacional¹³⁷.

Nos EUA a diabetes prévia tem uma prevalência de 1,3%¹³⁷, havendo tendência para o aumento do número de casos, sobretudo de diabetes prévia tipo 2, por aumento da idade da maternidade e aumento da obesidade¹³⁸. Para além da morbilidade inerente à doença, a diabetes prévia tem na gravidez um risco acrescido de aborto, malformações fetais, macrossomia fetal, hipertensão, pré-eclâmpsia, parto pré-termo e morte fetal, com aumento de partos com necessidade de intervenção cirúrgica.

Em Portugal, no Relatório Anual de Diabetes¹³⁹ (2013), a prevalência desta doença na população em geral entre os 20 e 79 anos situou-se em 12,9% em 2012, tendo 90% dos casos excesso de peso ou obesidade. No mesmo relatório, a prevalência de diabetes gestacional foi de 4,8% em utentes que utilizaram o SNS durante esse ano. Do número total de partos registados no ano de 2012 (88445) o universo dos partos avaliados no estudo aqui apresentado para 2012 é de 71938, o que corresponde a uma representação de mais do 80% do volume de partos que ocorreram em instituições do Serviço Nacional de Saúde.

Prevalência da Diabetes Gestacional em Portugal

Casos Totais	2009	2010	2011	2012
Prevalência da Diabetes Gestacional (DG)	3219	3576	3809	3482
Prevalência D Gest - partos utentes <20 anos	0,5%	0,8%	1,3%	1,4%
Prevalência D Gest-partos utentes 20-29 anos	2,1%	2,4%	2,8%	2,9%
Prevalência D Gest-partos utentes 30-39 anos	5,4%	5,6%	6,2%	5,9%
Prevalência D Gest- partos utentes ≥ 40 anos	11,4%	10,9%	14,3%	13,5%
Partos em utentes SNS com diabetes prévia	130	119	96	133

Figura 3.1 – Prevalência da Diabetes gestacional em Portugal entre 2009-2012. Fonte: GDH – ACSS/DGS; Estatísticas da Morbilidade Hospitalar; Tratamento OND. Adaptado de “Relatório Anual de Diabetes 2013.

Dos dados presentes, verifica-se que a prevalência de diabetes gestacional em Portugal nestas utentes do SNS (4,8%- 2012) tem vindo a aumentar, está relacionada com a idade materna, situando-se em valores próximos dos apresentados em estudos realizados na população dos EUA (5 a 6%)¹³⁷.

Qualquer tipo de hipertensão é mais frequente na gravidez com diabetes, embora essa frequência e distribuição sejam diferentes consoante o tipo de diabetes. A hipertensão está presente em 2-10% dos casos de diabetes tipo 1 e em 12-18% das situações de diabetes tipo 2¹⁴⁰⁻¹.

Embora os fatores de risco para uma e outra patologia possam não ser exatamente os mesmos e os resultados na gravidez possam ser diferentes, apoiando o facto de a pré-eclâmpsia e a diabetes gestacional poderem ser duas entidades completamente distintas, esta opinião não é contudo totalmente aceite. A hipertensão crónica aumenta com a idade e a duração da diabetes e os riscos de futuras doenças cardiovasculares estão presentes em ambas as entidades^{141,143}.

Esta situação na gravidez afeta a placenta e a resposta vascular sistémica materno-fetal, de que resultam hiperinsulinémia e insulino-resistência, que pode predispor a hipertensão, aumento da resposta inflamatória já existente na gravidez, alterando a função do músculo liso, a retenção de sódio e a atividade simpática¹⁴².

Na diabetes tipo 1, a associação a hipertensão e as complicações daí decorrentes dependem da duração da diabetes e do envolvimento de órgãos alvo^{141,2}, havendo em vários estudos uma prevalência entre 2-11% de pré-eclâmpsia, que aumenta se não houver um bom controlo metabólico.

A diabetes tipo 2 tem uma emergência crescente a nível mundial e está associada ao aumento da idade materna e ao aumento crescente do IMC nas populações¹³⁸⁻⁴⁰. Existe uma maior frequência de hipertensão crónica (12 -18%) neste grupo, mas os estudos têm encontrado uma taxa mais baixa de associação a pré-eclâmpsia do que no grupo com diabetes tipo 1¹⁴³.

A diabetes gestacional está associada a hipertensão e vice-versa, tendo a hipertensão crónica uma prevalência de 1 a 3%. Existem estudos controversos quanto ao efeito da

diabetes gestacional na ocorrência de pré-eclâmpsia, havendo também controvérsia quanto ao papel da insulino-resistência na gênese da pré-eclâmpsia¹⁴⁵. São fatores de risco para pré-eclâmpsia a nuliparidade, a obesidade e um mau controlo glicémico. Alguns estudos demonstraram que o metabolismo dos hidratos de carbono é diferente em populações de grávidas com diabetes gestacional, se existe simultaneamente hipertensão crónica¹⁴⁶.

Não existem ainda dados suficientes que permitam explicar claramente a relação entre a diabetes gestacional e a hipertensão crónica mas há algumas hipóteses teóricas que explicam a ligação entre insulino-resistência e estas duas patologias. A diabetes gestacional tem uma ligação estreita à patologia vascular, endotelial e obesidade¹⁴⁷. Muitas situações de diabetes gestacional ocorrem em quadros de IMC elevado; a patologia vascular hipertensiva também tem como fatores associados a obesidade e a síndrome metabólica, existindo associação entre as duas patologias. Assim, a diabetes gestacional, com um exagero da insulino-resistência característica da gravidez, se associada à obesidade e dislipidemia, pode originar disfunção endotelial, *stress* oxidativo e exagero da resposta inflamatória, característicos das alterações vasculares na hipertensão na gravidez.

A associação das duas patologias na gravidez resulta em piores resultados materno-fetais¹⁴¹, parecendo haver aumento da insulino-resistência. Contudo, não estão presentes mais casos de macrosomia ou distócia de ombros, como seria de esperar, podendo encontrar-se como explicação para isto o facto de a ação da patologia placentar e dos processos fisiopatológicos relacionados com a hipertensão “contrariarem” a ação da diabetes, que aumenta o risco de macrosomia.

Num estudo recente, Holmes¹⁴⁸ (2013) procurou avaliar o risco de pré-eclâmpsia em grávidas com diabetes 1, através do doseamento dos marcadores bioquímicos no 2º trimestre (baixa PlGF e elevação da sFlt-1 e sEnd). Este trabalho englobava apenas grávidas com diabetes tipo 1 e foi verificado que o doseamento seriado destes marcadores permite atempadamente a avaliação do risco de pré-eclâmpsia, demonstrando, portanto, que também estão presentes as alterações placentares que originam este quadro, traduzindo-se numa redução dos fatores angiogénicos e aumento

dos fatores anti-angiogénicos, podendo as mulheres com este risco ser avaliadas de forma diferente e mais intensiva.

Não são conhecidos estudos isolados de avaliação dos marcadores bioquímicos da angiogénese placentar nos outros tipos de diabetes.

Capítulo 4.

Objetivos

Objetivos

Nos anteriores capítulos foi feita uma revisão da literatura sobre o avanço da investigação etiológica da pré-eclâmpsia. Nos últimos 30 anos as questões associadas à pré-eclâmpsia têm sido objeto de extensa pesquisa e muito se tem avançado no conhecimento da sua etiopatogenia.

A fisiopatologia demonstra uma gênese multifatorial da síndrome, existindo fatores associados à gravidez e fatores maternos, dando origem a quadros de diferente expressão materna, fetal e com gravidade diversa, de acordo com a importância e intensidade da expressão de diferentes fatores.

Hoje, as grandes linhas de investigação residem essencialmente nas formas de prever o aparecimento da pré-eclâmpsia. Pesquisam-se marcadores da angiogênese, inflamatórios, de *stress* oxidativo que podem ser indicadores da fase precoce da doença, ainda sem manifestações clínicas.

Ainda não foi encontrada outra forma de pôr termo à síndrome, que não fosse terminar a gravidez; contudo, entre as várias linhas de investigação existe a preocupação de encontrar fármacos que possam contribuir para a redução da gravidade do quadro, ou formas de terapêutica que possam atuar nas fases precoces da doença.

Enquanto não se encontram indicadores fidedignos que possam universalmente servir de marcadores, hoje são utilizados dados da história clínica que possam orientar a necessidade de pesquisas, exames mais intensivos e os marcadores disponíveis no primeiro trimestre podem indicar a necessidade de iniciar terapêutica profilática com Aspirina.

Nesta fase do trabalho explicita-se a razão dos estudos que se seguem. O trabalho num centro de cuidados diferenciados com grande patologia obstétrica permitiu que a investigadora desde há anos se dedicasse à doença hipertensiva na gravidez e se tivesse apercebido de uma mudança em relação às características dos casos com esta patologia, notando-se um peso crescente de hipertensas crónicas, a que se associam comorbilidades, como a obesidade e a diabetes gestacional. Verifica-se também que um maior número de grávidas decide adiar a maternidade para a quarta e quinta década,

existindo hoje um aumento de nulíparas dentro destes grupos etários, em que à nuliparidade como fator de risco para pré-eclâmpsia, se associam patologias decorrentes do aumento da idade na gravidez, de que é exemplo a doença hipertensiva prévia, que vem aumentar o risco já existente de pré-eclâmpsia. Estas características da população de hipertensas são comuns a muitos países desenvolvidos e os grupos com hipertensão crónica têm vindo a aumentar.

Há poucos estudos sobre hipertensão na população portuguesa, quer na população adulta global, quer durante a gravidez; o que se sabe é que no global da população portuguesa, a hipertensão tem grande prevalência; simultaneamente, é elevada a prevalência de obesidade. Estas duas patologias desempenham um papel importante como fatores de risco para o aparecimento de pré-eclâmpsia na gravidez e já em anterior capítulo foi analisada a importância destes fatores e o seu peso como fatores de risco para complicações hipertensivas durante a gravidez.

Na maior parte dos estudos sobre fatores de risco, o grupo de hipertensas crónicas é menos investigado enquanto grupo autónomo.

Um dos trabalhos realizados relaciona os riscos associados à patologia hipertensiva nas suas diferentes componentes, comparando grupos de mulheres com hipertensão crónica, com hipertensão gestacional, com um grupo que teve hipertensão em anterior gravidez. Procuram encontrar-se os fatores de risco que podem, nesta população ter uma contribuição para o diagnóstico de pré-eclâmpsia ou pré-eclâmpsia sobreposta.

As mulheres com diabetes gestacional a que se associa hipertensão crónica podem ter maior risco de complicações; assim, no segundo trabalho estuda-se uma coorte de mulheres com diabetes gestacional, com e sem hipertensão crónica, para avaliar se a conjugação das duas patologias agrava os desfechos maternos e perinatais.

Enquanto nos anteriores trabalhos são estudados apenas fatores de risco clínicos, no último estudo estes são associados a duas proteínas de produção placentar, uma das quais é considerada um marcador da angiogénese, procurando demonstrar a importância de testes preditivos para o diagnóstico de risco de pré-eclâmpsia. No trabalho compararam-se 3 grupos de mulheres: o primeiro com hipertensão crónica, o segundo

com diabetes gestacional, o terceiro sem hipertensão nem diabetes. O objetivo é avaliar a capacidade preditiva dos testes nos três grupos.

Estudo1:

Análise dos fatores de risco para hipertensão crónica e hipertensão gestacional em mulheres portuguesas

Objetivos do estudo:

Objetivo primário – Identificar os fatores de risco para complicações hipertensivas em grávidas com hipertensão crónica, hipertensão gestacional, ou patologia hipertensiva em anterior gravidez, vigiadas numa consulta de hipertensão de um centro terciário, durante o período compreendido entre 2004 e 2012 (9 anos).

Objetivo secundário - Análise dos resultados maternos e perinatais nas três situações e influência dos fatores de risco nas complicações e risco de recorrência.

Estudo2:

Hipertensão crónica associada a diabetes gestacional. Complicações maternas e perinatais .

Objetivo do estudo:

Avaliar o impacto nos resultados maternos e perinatais da associação de hipertensão crónica à diabetes gestacional numa coorte de grávidas seguidas nos anos de 2011 e 2012 (2 anos). Para esse efeito, compara-se esta coorte com uma coorte de grávidas apenas com diabetes gestacional.

Estudo 3.

Predição precoce de risco de Pré-eclâmpsia na doença hipertensiva e diabetes na gravidez: Papel de fatores angiogénicos

Objetivo do estudo:

Objetivo primário – Avaliar o comportamento de marcadores da angiogénese e do desenvolvimento placentar em três coortes de grávidas: a 1ª com hipertensão crónica; a 2ª com hipertensão gestacional e a 3ª sem estas patologias.

Objetivo secundário - Avaliar o papel destes marcadores no risco de pré-eclâmpsia, isoladamente e em associação aos fatores de risco encontrados para os anteriores estudos.

Capítulo 5.

Estudos

Metodologia

Considerando a importância de encontrar, num estrato da população portuguesa atendida num centro terciário por patologia do foro hipertensivo, quais os fatores de risco que contribuem para o aparecimento de pré-eclâmpsia ou de complicações hipertensivas, iniciou-se o presente estudo com dois trabalhos prévios ao trabalho de investigação final, o primeiro numa coorte de grávidas com hipertensão e o segundo numa coorte de grávidas com diabetes gestacional, mas em que uma parte tinha simultaneamente hipertensão crónica. Pesquisaram-se fatores de risco que pudessem explicar complicações hipertensivas.

Com os fatores de risco de pré-eclâmpsia identificados nos trabalhos prévios, desenhou-se o estudo 3, comparando o comportamento de biomarcadores em três grupos de mulheres: com hipertensão crónica, com diabetes gestacional e sem estas patologias. Procurou investigar-se se dois marcadores placentares doseados no 1º trimestre – o fator de crescimento placentar (PAPP-A) e o fator da angiogénese placentar (PIGF) podem contribuir para melhorar o modelo preditivo do risco de pré-eclâmpsia nestes grupos.

O quadro 1 apresenta sumariamente os três estudos realizados, indicando as variáveis consideradas e as principais características dos estudos.

Quadro 5.0.1 – Descrição sumária dos estudos

ESTUDOS	1	2	3
Tipo de estudo	Estudo observacional Coorte histórica Análise retrospectiva	Estudo observacional Coorte histórica; Análise retrospectiva	Estudo observacional Comparativo longitudinal Estudo prospetivo
Variáveis	Sociodemográficas IMC Antecedentes pessoais Antecedentes familiares Fluxometria das artérias uterinas Idade gestacional do parto Tipo de parto Peso do recém-nascido Complicações hipertensivas/ Pré-eclâmpsia	Sociodemográficas IMC Antecedentes pessoais Antecedentes familiares Idade gestacional do parto Tipo de parto Peso do recém-nascido Complicações hipertensivas/Pré-eclâmpsia	Sociodemográficas IMC Antecedentes pessoais Antecedentes familiares PIGF PAPP-A Fluxometria das artérias uterinas Idade gestacional do parto Tipo de parto Peso do recém-nascido Pré-eclâmpsia (precoce e tardia)
Duração	2004-2012 (9 anos)	2011-2012 (2 anos)	2012-2013 (2 anos)
Análise estatística	Testes não paramétricos Análise multivariável Regressão logística Curva ROC	Testes não paramétricos Análise multivariável Regressão logística	Testes não paramétricos Teste T de Student (ANOVA) Regressão logística Curva ROC
Nº de casos	521	334	1º grupo - 96 casos 2º grupo - 91 casos 3º grupo - 215 casos
Critérios de inclusão	Gravidez simples- hipertensão crónica, hipertensão gestacional	Gravidez simples Diabetes gestacional	Gravidez simples 1º grupo - hipertensão crónica 2º grupo - diabetes gestacional 3º grupo - sem HT crónica e sem diabetes gestacional
Critérios de exclusão	Gravidez múltipla Parto fora da MAC	Gravidez múltipla Parto fora da MAC	Gravidez múltipla Parto fora da MAC

A amostra constituída para esta dissertação considerou as grávidas incluídas nos três estudos, num total de 1257 mulheres, de entre a população de grávidas atendidas na MAC, consulta de Hipertensão e Gravidez, entre 2004 e 2013.

A análise estatística considerou os testes apresentados na tabela 1 e teve o apoio do Centro de Investigação do CHLC.

Considerando que cada estudo realizado (estudo 1,2 e 3) foi independente, considerando uma amostra própria com critérios de inclusão e perguntas de investigação diferentes, optou-se por apresentar os resultados e a sua discussão num formato não clássico, apresentando cada estudo por si, como artigos individuais.

Portugal: Consequências do adiamento da maternidade

5.1. Estudo 1: São diferentes os fatores de risco para complicações hipertensivas na hipertensão crónica e gestacional?

Avaliação de 9 anos de uma consulta de hipertensão num centro Terciário.

Introdução:

A hipertensão crónica constitui um fator de risco conhecido para pré-eclâmpsia e suas complicações. A prevalência desta patologia na gravidez é de 1 a 5%, variando de acordo com a idade, etnia e índice de massa corporal¹². Verifica-se uma incidência crescente de hipertensas crónicas, contribuindo para isso o excesso de peso e obesidade que atinge as populações a nível mundial e o aumento da idade, mesmo na primeira gravidez⁴².

Em Portugal, tal como noutros países, verifica-se um adiamento da maternidade, mostrando as estatísticas populacionais que a idade média das mulheres ao nascimento do 1º filho tem vindo a subir (29,5 anos em 2012)¹⁵⁷.

De acordo com os resultados do 1º estudo de prevalência de hipertensão na gravidez e puerpério em mulheres portuguesas, a prevalência global é de 6%: a hipertensão crónica contribui com 1,5%, hipertensão gestacional 2,5%, 1,4% para a pré-eclâmpsia, 0,2% com pré-eclâmpsia sobreposta, 0,1% de eclâmpsia e 0,1% para a síndrome HELLP³².

A existência de hipertensão crónica, com as alterações vasculares e os fatores endócrinos e/ou metabólicos que lhe estão associados, pode contribuir para o agravamento de situações em que já exista uma dificuldade de adaptação placentar, surgindo um quadro

de pré-eclâmpsia sobreposta, podendo estar associados outros fatores capazes de influenciar desfechos adversos^{44,123}.

A probabilidade de uma hipertensão crónica poder ter como complicação uma pré-eclâmpsia sobreposta é variável de acordo com os estudos e populações, podendo atingir cerca de 25% dos casos¹²; das complicações associadas, devem destacar-se a restrição do crescimento fetal, parto pré-termo, morte fetal, descolamento da placenta e aumento da taxa de cesarianas. O risco de complicações aumenta com alguns fatores de risco: excesso de peso ou obesidade. Estas duas situações têm elevada prevalência na população portuguesa, parecem ter em alguns estudos maior ligação à hipertensão gestacional do que à pré-eclâmpsia¹¹⁴; a história familiar está associada a um risco quatro vezes superior de hipertensão na primeira gravidez e a hipertensão crónica tem elevada prevalência na etnia negra^{27,47}.

Não há muitos estudos sobre os riscos de pré-eclâmpsia sobreposta nas mulheres que tiveram pré-eclâmpsia numa anterior gravidez e se tornam posteriormente hipertensas crónicas^{21,24}. Estudos anteriores concluíram que a probabilidade é tanto maior, quanto mais precocemente instalada for a 1ª pré-eclâmpsia, podendo nestes casos atingir valores próximo dos 60%²¹.

Objetivo:

O objetivo primário deste estudo foi identificar fatores capazes de influenciar os resultados maternos e neonatais em grávidas com diferentes histórias de hipertensão: antecedentes de hipertensão crónica, de patologia hipertensiva em anterior gravidez ou de hipertensão gestacional. Como objetivo secundário, procurou estabelecer-se um modelo com os fatores de risco encontrados, capazes de ter capacidade preditiva de pré-eclâmpsia e a taxa de recorrência.

Material e Métodos:

Desenhou-se um estudo observacional, de coortes históricas de gestações recrutadas na Consulta de Hipertensão e Gravidez de um centro terciário em Lisboa (Maternidade Dr. Alfredo da Costa) entre 2004 e 2012. Os critérios de inclusão compreenderam casos de gestação única, vigiada na Instituição e com parto na Instituição.

Os critérios de classificação nas 3 coortes foram os do *National High Blood Pressure Education Program Working Group*⁹.

Os critérios de entrada no estudo foram: hipertensão crónica - diagnóstico de hipertensão prévia à atual gravidez se valores de pressão arterial sistólica e diastólica iguais ou superiores a 140/90 mm Hg com ou sem terapêutica instituída; hipertensão gestacional - hipertensão diagnosticada após a 20^a semana de gravidez, sem história conhecida de hipertensão; hipertensão em gravidez anterior- ocorrência de hipertensão em anterior gravidez, sem critérios atuais de hipertensão. Cada caso assim classificado foi alocado a cada uma das três coortes em estudo. Foram assim incluídos 418 casos com hipertensão prévia à gravidez, 59 casos com hipertensão diagnosticada apenas nesta gravidez após as 20 semanas e 44 casos com história de hipertensão em anterior gravidez, mas sem hipertensão no momento de entrada na consulta.

Procedimentos

Durante o período do estudo, foi aplicado nas três coortes o mesmo protocolo de vigilância: consultas de 3 em 3 semanas até às 32s, quinzenais até às 35 semanas, e semanais até ao parto, ou até necessidade de internamento.

Na primeira visita, foram registados a idade, o índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional (de acordo com a fórmula: peso/altura² e registado em Kg/m²), peso atual e fatores de risco para complicações hipertensivas: duração da hipertensão na hipertensão crónica, existência de outras vasculopatias, dislipidémia, história familiar de hipertensão, história obstétrica, quando se tratava de múltiparas, hipertensão em gestação anterior e complicações associadas.

A determinação da pressão arterial foi efetuada pelo clínico num aparelho de medição automática Dinamap (*device for indirect non invasive automatic mean arterial pressure*) devidamente calibrado, com a grávida sentada, após 5 minutos de repouso, com a braçadeira adequada à circunferência do braço. A pressão arterial foi medida no braço direito, colocado ao nível do coração. Foram feitas três medições seriadas e a pressão registada foi a média das três. Através deste registo foi calculada a pressão arterial média (PAM) de acordo com a fórmula (PA sistólica+ 2xPA diastólica/3)

Na ecografia do 1º trimestre (11-13s) foi feita a determinação da idade gestacional, a avaliação morfológica e a avaliação de marcadores ecográficos de aneuploidias. A fluxometria Doppler das artérias uterinas foi realizada sempre às 20-22s, com determinação dos índices de pulsatilidade (IP) calculando-se o IP médio das 2 artérias uterinas, valorizando-se um IP acima do percentil 95. Consideraram-se complicações hipertensivas as situações de agravamento do quadro clínico materno-fetal, pelo perfil tensional ou pelos valores analíticos, sem que fossem preenchidos os critérios de pré-eclâmpsia.

A pré-eclâmpsia foi definida pela existência de hipertensão e proteinúria após as 20 semanas. Considerou-se pré-eclâmpsia sobreposta o agravamento de hipertensão prévia à gravidez,³ com associação a proteinúria. A proteinúria foi doseada em amostra única (valores ≥ 30 mg/dl, mantidos 4 a 6 horas após), ou nas 24 horas (≥ 300 mg/24h). Se a pré-eclâmpsia surgiu até às 34 semanas, ela foi classificada de precoce. Não foi aplicada neste trabalho ainda a nova classificação de pré-eclâmpsia do Colégio Americano ou da Sociedade Canadana de Obstetrícia e Ginecologia^{3,10}, pois o seu início precedeu estas publicações.

Consideraram-se indicadores de agravamento da hipertensão a necessidade de aumento da dosagem, da frequência de administração ou da associação de fármacos para a terapêutica anti-hipertensora na hipertensão crónica, ou a introdução de fármacos anti-hipertensores nos restantes casos e ainda a necessidade de internamento e de terminar a gravidez, por razões maternas ou fetais.

Consideraram-se como resultados da gravidez a idade gestacional no parto, presença de pré-eclâmpsia e gravidade da mesma, restrição do crescimento fetal, o peso ao nascimento e a ocorrência de morte fetal. Para a classificação do peso dos recém-nascidos utilizaram-se as curvas de Hadlock que permitiram a diferenciação dos pesos em: adequado para a idade gestacional (entre o percentil 10 e 90), recém-nascidos leves para a idade gestacional (LIG), quando o peso ao nascer era inferior ao percentil 10 e grandes para a idade gestacional (GIG) com o peso ao nascer superior ao percentil 90 para a idade gestacional¹⁴³.

Análise estatística

Os dados foram registados em base de dados informática e recorreu-se sempre que necessário à consulta de processos em arquivo. Para comparação das variáveis categóricas entre os grupos de estudo, foram usados o teste Qui-Quadrado ou a extensão do teste exato de Fisher; para a análise das variáveis contínuas usou-se o teste não paramétrico Kruskal-Wallis, uma vez que foi verificado que não tinham distribuição normal. Foram usados modelos de regressão logística para a análise multivariável dos fatores de risco de complicações hipertensivas ou pré-eclâmpsia e de parto prematuro. Foram calculados os *odds ratio* (OR) ajustados, e respetivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Foi usado o programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 20.0, considerando-se um nível de significância $\alpha = 0,05$.

Resultados

Durante o período do estudo, foram admitidas na consulta 521 mulheres. As coortes constituídas foram: hipertensão prévia à gravidez - 418 casos (80,2%), hipertensão gestacional na atual gravidez - 59 casos (11,3%) e em 44 casos (8,4%) não havia hipertensão na primeira consulta, mas tinha havido hipertensão em gestação anterior (Quadro 5.1.1). A duração da hipertensão crónica era inferior a 4 anos em 47,6% dos casos e em 17,3% era superior a 10 anos.

A distribuição das variáveis sociodemográficas e dos fatores de risco nas três coortes é apresentada no Quadro 5.1.1. A idade das grávidas distribuiu-se entre 18 e 49 anos; era inferior na coorte de hipertensão gestacional ($p < 0,001$), com menor proporção de gestantes com mais de 35 anos (20,3%; $p=0,003$). Não se encontrou diferença no IMC entre as coortes; 22,2% das grávidas eram obesas e 20,9% tinha obesidade mórbida. A proporção de nulíparas era superior na coorte com hipertensão crónica (61,7%; $p < 0,001$). A presença de grávidas de etnia africana não foi diferente entre as coortes, bem como o consumo de tabaco. Em relação à influência de fatores metabólicos, a presença de diabetes não foi diferente em qualquer das coortes, assim como a presença de dislipidémia. A existência de antecedentes familiares de hipertensão foi menos frequente na coorte de hipertensão gestacional (46,3%; $p=0,039$). A patologia renal era superior na coorte de hipertensas crónicas (12,2%; $p=0,013$). Não se encontrou diferença em relação

à alteração da fluxometria das artérias uterinas no 2º trimestre entre as coortes (Quadro 5.1.1).

Quadro 5.1.1. Distribuição dos fatores de risco potencial nas três coortes.

	HT Crónica (n=420)	HT Gestacional (n=59)	HT em gravidez anterior (n=44)	p
Idade- mediana (mín. - máx.)	34 (18-49)	29 (18-42)	34 (22-44)	<0,001
≥35 anos n (%)	181 (43,1)	12 (20,3)	20 (45,5)	0,003
IMC-mediana (mín. - máx.)	28 (17-55)	28 (18-47)	27,5 (21-45)	0,687
≥25 n (%)	299 (72,4)	40 (67,8)	28 (65,1)	0,497
Etnia (%)				0,067*
Caucasiana	308 (73,3)	48 (81,4)	33 (75,0)	
Africana	103 (24,5)	7 (11,9)	10 (22,7)	
Outra	9 (2,1)	4 (6,8)	1 (2,3)	
Paridade n (%)				<0,001
Nuliparidade	259 (61,7)	24 (40,7)	-	
PAM>85 mmHg n (%)	109 (54,5)	8 (28,6)	0	<0,001*
Diabetes n (%)	87 (20,7)	7 (11,9)	11 (25,0)	0,197
Patologia renal n (%)	50 (12,2)	3 (5,4)	0	0,013*
Doppler artérias Uterinas PI Alterado n (%)	63 (19,8)	13 (34,2)	5 (20,8)	0,122
Dislipidémia n (%)	142 (36,6)	19 (35,2)	13 (35,5)	0,668
História Familiar HT n (%)	247 (62,7)	25 (46,3)	27 (69,2)	0,039
Consumo de Tabaco n (%)	41 (9,9)	3 (5,2)	4 (9,1)	0,509

HA – hipertensão arterial; IMC–índice de massa corporal; PAM–pressão arteria média;

*: valor p da extensão do teste exato de Fisher.

Os resultados da gravidez estão apresentados no Quadro 5.1.2. Ocorreram três episódios de eclâmpsia, um em cada coorte. A incidência de pré-eclâmpsia foi significativamente menos frequente na coorte com HT em Gravidez Anterior (14,3%; $p=0,003$), mas na coorte com hipertensão crônica houve significativamente maior incidência de outras complicações, tendo ocorrido nesta coorte, antes das 34 semanas, todos os casos de mortalidade fetal e de aborto espontâneo (Quadro 5.1.2). A taxa de cesarianas foi semelhante nas três coortes.

Não se encontraram diferenças significativas entre as coortes nas taxas de prematuridade (<37semanas), prematuridade tardia (<34semanas), grande prematuridade (<32semanas) ou extrema prematuridade (<28 semanas), nem nas taxas de baixo peso (<2500g) ou de muito baixo peso (<1500g) ao nascer e na taxa de recém-nascido leves para a idade gestacional. (Quadro 5.1.2). Neste estudo não se verificaram mortes maternas. A mortalidade fetal ocorreu em 6 casos com pré-eclâmpsia sobreposta precoce. (Quadro 5.1.2).

Quadro 5.1.2. Resultados da gravidez nas três coortes.

	HT Crônica (n=420)	HT Gestacional (n=59)	HT na gravidez anterior (n=44)	p
Complicações grav. atual- n (%)				
Sem complicações	232 (59,2)	25 (43,9)	31 (73,8)	0,003
Complic. Hipertensivas	86 (21,9)	10 (17,5)	5 (11,9)	
Pré-eclâmpsia	74 (18,9)	22 (38,6)	6 (14,3)	
Eclâmpsia	1	1	1	
IG ao nascimento n (%)				
<37s	83 (20,2)	11 (18,6)	10 (23,3)	0,846
<34s	32 (7,8)	4 (6,8)	3 (7,0)	1,000*
<32s	21 (5,1)	3 (5,1)	2 (4,7)	1,000*
<28s	9 (2,2)	1 (1,7)	1 (2,3)	1,000*
Peso RN- Med 2959g (410-4600g)	93 (22,7)	12 (20,3)	6 (14,3)	0,437
<2500g n (%)	18 (4,4)	4 (6,8)	1 (2,4)	0,612*
<1500g n (%)				
Peso RN <P ₁₀ n (%)	94 (23,6)	13 (22,0)	3 (7,5)	0,081*

Cesareana n (%)	200 (48,4)	23 (39,0)	21 (50,0)	0,37
Aborto espontâneo	4 (0,9)	0	0	
Aborto médico	3 (0,7)	0	1 (2,0)	
Nado-morto	6 (1,3)	0	0	

HA – Hipertensão Arterial; IG – Idade Gestacional; RN – Recém-nascido; P₁₀- percentil10;

* valor p do teste exato de Fisher.

Foi feita num primeiro momento a análise dos fatores que pudessem explicar o diagnóstico de pré-eclâmpsia na amostra global (Quadro 5.1.3). Verifica-se que constituíram fatores de risco para o seu aparecimento, a existência de hipertensão gestacional (OR:2,7; p= 0,001), etnia africana (OR 1,9; p=0,009), fluxometria das artérias uterinas alterada (OR: 4,58; p <0,001) e restrição do crescimento fetal (OR: 11,73; p <0,001).

Quadro 5.1.3. Fatores de Risco para Pré-eclâmpsia*

	Sem PE n(%)	PE n (%)	OR Ajustado (IC 95%)	p
Idade				
≥35 anos	157 (78,1)	44 (21,9)	1.12(.72-1.74)	.612
<35 anos	232 (80)	58 (20)		
IMC				
IMC≥25	282 (81,7)	63 (18,3)	.96(.93-.99)	.019
IMC<25	106 (73.1)	39 (26.9)		
Tipo de Hipertensão				
HT Gestacional	35 (61,4)	22 (38,6)	2.70(1.49-4.87)	.001
HTC+ HT grav ant.	354 (81,6)	80(18,4)	.72(.29-1.76)	.468
Etnia				
Etnia Africana	81 (70,4)	34 (29,6)	1.90 (1.18-3.07)	.009
Caucasiana, Outra	308 (81,9)	68 (18,1)		
Paridade				
Nulípara	214 (79,6)	55 (20,4)	.96 (.62-1,48)	.844
Múltipara	175 (78,8)	47(21,2)		
Diabetes				
Sem diabetes	75 (76,5)	23 (23,5)	1.22 (.72-2.07)	.463
	314 (79,9)	79 (20,1)		
Doppler arteria Ut				
PI Alterado	44 (56,4)	34 (43,6)	4.58 (2.62-8.01)	<.001
Normal	23 (23,5)	40 (14,4)		

Dislipidemia	132 (79,5)	34 (20,5)	.99(.62-1.58)	.958
Sem dislipidemia	230 (79,3)	60 (20,7)		
História Fam	222 (81,0)	52 (19,0)	.83 (.52-1.32)	.435
S/ história fam	142 (78,0)	40 (22,0)		
Tabaco	35 (81,4)	8 (18,6)	.87 (.39-1.94)	.738
S//tabaco	351 (79,2)	92 (20,8)		
RCF	19 (33,3)	38 (66,7)	11.73 (6.34-21.72)	.000
S/RCF	346 (85,4)	59 (14,6)		

IMC- índice de massa corporal; H- hipertensão; HG- hipertensão gestacional; IP- índice pulsatilidade; RCF- Restrição do crescimento fetal

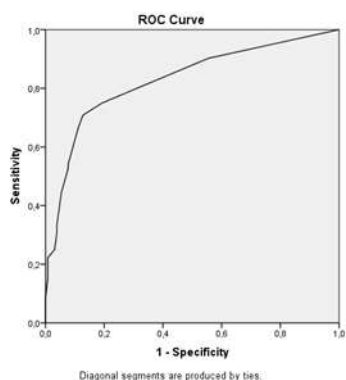
* Análise Univariada

Para encontrar os fatores de risco determinantes para o desfecho de pré-eclâmpsia, recorreu-se à análise multivariada (Quadro 5.1.4). Encontraram-se como fatores finais no modelo a fluxometria alterada das artérias uterinas (OR: 2.34; p=0,016), nuliparidade (OR:1,97; p=0,039), hipertensão gestacional (OR: 8.04; p<0,001) e restrição de crescimento fetal (OR: 4.69; p<0,001). Estes fatores permitiram a construção de uma curva ROC com uma área (AUC=0.828) o que demonstra muito bom ajustamento para o modelo (figura 5.1.1).

Quadro 5.1.4- Pré-eclâmpsia - Análise Multivariada

	OR ajustado (IC 95%)	P
IP Doppler artéria uterina	2.34(1.18-4.67)	.016
Nuliparidade	1.97(1.04-3.76)	.039
HT Gestacional	8.04(4.06 -15.91)	<.001
Restrição do Crescimento Fetal	4.69(1.99-11.01)	<.001

Figura 5.1.1. Pré-eclâmpsia: resultado da análise multivariada



Area	p	IC
.828	.000	.768-.887

Num segundo passo, procurou fazer-se a análise dos fatores capazes de influenciar o agravamento tensional em cada coorte (Quadro 5.1.5). Constituíram fatores de risco para complicações na coorte com hipertensão crónica a patologia renal prévia (OR 0,145; $p=0,033$), a duração da hipertensão superior a 4 anos (OR 2,246; $p < 0,001$) a idade superior a 38 anos (OR 4,0; $p=0.032$), e restrição do crescimento fetal (OR:10,12; $p < 0.001$). Na coorte de hipertensão gestacional, os fatores de risco encontrados foram dislipidémia (OR: 5,0; $p=0.016$) e antecedentes familiares de hipertensão (OR: 4,6; $p=0.010$). Não foram encontrados fatores estatisticamente significativos na coorte com hipertensão em gravidez anterior.

Quadro 5.1.5- Pré-eclâmpsia de acordo com o tipo de hipertensão - Análise Multivariada

Tipo de Hipertensão	Fator	OR ajustado (CI 95%)	p
Hipertensão Gestacional			
	Dislipidémia	5.0 (1.36 - 18.43)	0.016
	História Familiar	4.6 (1.44 - 14.85)	0.010
Hipertensão Crónica			
	Idade $\geq 38A$	4.0(1.13-14.01)	0.032
	Duração > 4 anos	2.26 (1.26 - 3.20)	<0.001
	Restrição do crescimento Fetal	10.12 (4.39 - 23.35)	<0.001

Por fim, avaliou-se a percentagem de pré-eclâmpsia recorrente, quer no grupo em que tinha havido pré-eclâmpsia em gravidez anterior e que estava de início sem hipertensão

arterial, quer no grupo de múltiparas com hipertensão crónica. No grupo com gestação anterior complicada de doença hipertensiva houve 25% de recorrência da doença (14% de pré-eclâmpsia e 11% de complicações hipertensivas) (Quadro 5.1.2); na coorte de múltiparas com hipertensão crónica, 24% teve pré-eclâmpsia e 20% teve complicações hipertensivas (Quadro 5.1.6).

Quadro 5.1.6. Complicações em múltiparas com hipertensão crónica

Múltiparas com Hipertensão Crónica	n=161	%
PE na presente gravidez	n=33	24%
Complicações hipertensivas	n=27	20%

Discussão

As grávidas da amostra demonstram as consequências do adiamento da maternidade. A mediana de idades nos grupos é de 29 anos na coorte com hipertensão gestacional e de 34 anos nas duas restantes coortes, com um IMC elevado, constituindo o excesso de peso fator de risco significativo, para a ocorrência de qualquer destas patologias; não se verificaram contudo diferenças entre as coortes no nosso estudo pelo facto referido anteriormente. A prevalência de pré-eclâmpsia foi superior na hipertensão gestacional, com um risco oito vezes superior, mas as situações de morte fetal por pré-eclâmpsia sobreposta precoce e grave restrição do crescimento fetal ocorreram todas na coorte de hipertensas crónicas, comprovando dados da literatura que indicam que em vasculopatia prévia pode haver maior morbidade quando surge uma pré-eclâmpsia precoce, que, nestes casos, se traduziu nas seis mortes fetais¹³⁰⁻¹. A etnia africana teve um risco duplo de pré-eclâmpsia em relação a outras etnias, de acordo com os dados da literatura^{12,17}. A pré-eclâmpsia precoce, em idade gestacional inferior a 34 semanas, surgiu em 7% dos casos, sem diferenças entre as 3 coortes, o mesmo sucedendo com o baixo peso ao nascer. A nuliparidade esteve associada a risco duas vezes superior de pré-eclâmpsia, com maior frequência de parto pré-termo, indicativo da gravidade do quadro clínico, comprovando os dados de outros estudos¹² em que a nuliparidade é um importante fator de risco para pré-eclâmpsia, sendo entre as nulíparas que a doença é mais prevalente. A coorte com hipertensão em gestação anterior foi a que teve menos complicações quer

maternas, quer neonatais, embora tenha tido ainda uma importante taxa de recorrência da doença (14%).

A restrição de crescimento fetal, que pode acompanhar a patologia hipertensiva e é o reflexo da síndrome fetal, está associada quer à pré-eclâmpsia, quer ao parto pré-termo neste estudo, sendo estas complicações características de uma deficiente placentação, com redução da perfusão placentar estabelecida precocemente^{8,131}.

Analisando fatores de risco para agravamento do quadro hipertensivo em cada uma das coortes verifica-se que foram encontrados na coorte de hipertensão gestacional os antecedentes familiares de hipertensão e existência de dislipidemia, o que confirma quer a herança genética desta patologia, quer a sua participação como fator indicador de risco cardiovascular na vida futura¹⁷⁴.

Na coorte com hipertensão crónica, a idade materna, a duração da doença e a repercussão sobre órgãos alvo foram os fatores mais importantes para complicações; a idade materna superior a 38 anos quadruplicou o risco de aparecimento de pré-eclâmpsia. A existência de vasculopatia prévia, evidenciada pela duração da hipertensão, a existência de doença renal, tornando a hipertensão manifestação secundária, permitiu que estes fossem os fatores de risco encontrados no grupo de hipertensas crónicas. A idade torna aqui evidente a importância dos anos de doença para esta patologia vascular.

Os fatores de agravamento para pré-eclâmpsia: fluxometria das artérias uterinas alterada, nuliparidade, hipertensão gestacional, restrição do crescimento fetal, permitiram encontrar um modelo preditivo (curva *ROC* com *AUC* de 0.828) que nos permite considerar que tem muito bom ajustamento. A recorrência de patologia hipertensiva em gravidez subsequente foi objeto de vários estudos.^{18,21,47}. Neste estudo verifica-se que a taxa de recorrência de pré-eclâmpsia na hipertensão crónica foi de 25%, e de 14% em pré-eclâmpsia em gravidez anterior sem critérios de hipertensão no início da presente gestação. Para a maior parte dos estudos a obesidade ou o excesso de peso na gravidez é um dos fatores mais importantes¹⁷⁵.

Hoje mantém-se uma pesquisa intensa sobre marcadores de risco precoces para a hipertensão. A idade materna e a etnia africana mostraram constituir fatores de risco

para a pré-eclâmpsia e a pré-eclâmpsia sobreposta. A fluxometria das artérias uterinas e a pressão arterial média no 1º trimestre superior a 85 mm Hg nestas populações de risco mostraram poder ser marcadores importantes para complicações hipertensivas. Estudos anteriores encontraram igualmente estes fatores, mostrando a relevância não só da história clínica materna, como também a importância da avaliação dos fatores de risco no 1º trimestre da gravidez^{85,101}.

Trata-se de um primeiro estudo realizado em Portugal, abrangendo um leque temporal de 9 anos (2004-2012), em que se procurou encontrar nesta amostra de população com co-morbilidades, as consequências maternas e perinatais da hipertensão na gravidez, em coortes com história pessoal e riscos diferentes, procurando conhecer a importância dos fatores de risco para essas ocorrências, na população estudada. Confirmam-se os fatores de risco descritos na literatura como sendo significativos nesta amostra, com diferenças de acordo com o risco inicial. Na população portuguesa o adiamento da gravidez aumenta o aparecimento de co-morbilidades, como a obesidade e a hipertensão. A pesquisa e o conhecimento destes fatores de risco suscetíveis de agravar a situação clínica materna e perinatal podem contribuir para que a vigilância possa ser acompanhada mais precocemente em centros com diferenciação para vigilância das complicações daí decorrentes.

Limitações

Tratando-se de um estudo observacional, realizado num centro terciário, pode estar sujeito a enviesamento, por se tratar de um centro de referência, podendo os resultados ser influenciados por um nível de cuidados com maior diferenciação e experiência, o que pode tornar os resultados mais favoráveis. A diferença de tamanho das amostras revela o peso crescente que a hipertensão crónica tem nos cuidados de uma consulta deste tipo.

Conclusões

Pensando que alguns dos fatores de risco aqui evidenciados não serão facilmente passíveis de correção, importa continuar este trabalho prospectivamente, devendo ser associados marcadores da angiogénese, para que seja possível uma atitude preventiva nas situações de maior risco

5.2 Estudo 2: Diabetes Gestacional e Hipertensão Crónica: que complicações?

Avaliação dos resultados maternos e perinatais numa coorte de grávidas com diabetes gestacional com e sem hipertensão crónica.

Introdução

A diabetes gestacional é definida como uma anomalia da tolerância à glucose em qualquer momento da gravidez¹⁴⁴. Estima-se que 6 a 7% das gravidezes são complicadas de diabetes *mellitus* e que a diabetes gestacional representa 90% do total de casos¹³⁷. A sua prevalência tem vindo a aumentar, contribuindo para isso o sedentarismo, o excesso de peso e a obesidade que têm tido aumento crescente e se fazem sentir nos grupos etários em que a gravidez ocorre, sabendo que atualmente as mulheres escolhem engravidar mais tarde. A hipertensão gestacional e a pré-eclâmpsia constituem complicações maternas associadas à diabetes *mellitus* na gravidez, com as consequentes traduções em aumento da morbilidade materna e perinatal¹³².

A hiperglicemia contribui para a macrosomia fetal, com risco de traumatismo no parto, distócia de ombros e, por esse motivo, aumento da taxa de cesarianas. Das complicações neonatais, destacam-se as que são atribuíveis a alterações metabólicas, e ao aumento de risco de depressão respiratória, para além das associadas ao traumatismo de parto. Para a mãe, sobretudo se associada a obesidade há, a longo prazo, um aumento de risco de diabetes tipo 2, síndrome metabólica e doença cardio-vascular¹⁴⁹.

Um estudo de prevalência realizado na população portuguesa em 2012 indica, nas utentes grávidas frequentadoras do Serviço Nacional de Saúde (SNS), valores de 4,8% para diabetes gestacional, elevando-se esta prevalência para 5,9% entre os 30-39 anos e para 13,5% para idade superior ou igual a 40 anos. Desde 2011 é seguida em Portugal a recomendação da *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*¹⁴⁴(IADPSG).

Os fatores que determinam o aumento da prevalência de diabetes na gravidez são semelhantes aos que aumentam os casos de hipertensão crónica, definida pela existência de valores da pressão arterial compatíveis com critérios de hipertensão na gravidez,

sendo esta conhecida previamente, ou manifestando-se pela primeira vez até à 20ª semana¹². A hipertensão crónica e a diabetes gestacional constituem fatores de risco independentes para complicações na gravidez, contribuindo a sua associação para o aumento de desfechos adversos maternos e perinatais¹⁴¹. A prevalência de hipertensão crónica na gravidez é de 1 a 5%, variando de acordo com a idade, etnia e índice de massa corporal¹³⁶. Não existem estudos comparativos em Portugal que avaliem o impacto da hipertensão crónica sobre a diabetes gestacional, ou vice-versa.

Objetivo:

O objetivo do presente estudo foi avaliar se existem diferenças nos resultados maternos e perinatais em 2 coortes de grávidas com diabetes gestacional: numa havia hipertensão crónica e na outra não.

Material e Métodos:

Desenhou-se um estudo observacional, de duas coortes de grávidas, uma constituída por grávidas com diabetes gestacional (DG) diagnosticada no rastreio do 1º ou do 2º trimestre, vigiadas em consulta de diabetes e gravidez, durante os anos de 2011-2012, num total de 237 grávidas; a segunda coorte, constituída por 97 grávidas com diabetes gestacional (DG) e com hipertensão crónica (HTC), vigiadas durante o mesmo período em consulta de hipertensão e simultaneamente na consulta de diabetes. Ambos os grupos foram submetidos ao mesmo protocolo de avaliação. Os critérios de inclusão compreenderam casos de gestação única, vigiada na Instituição e com parto na Instituição.

A hipertensão crónica foi definida de acordo com os critérios da *Internacional Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP) como a existência de valores de pressão arterial sistólica e diastólica (iguais ou superiores a 140/90 mm Hg) previamente à gravidez, podendo surgir antes das 20 semanas, ou persistir às 12 semanas após o parto; nas situações em que a hipertensão foi conhecida após as 20 semanas de gestação, foi considerado que se tratava de uma hipertensão gestacional⁹. A pré-eclâmpsia foi definida de acordo com os critérios da ISSHP, pela existência de hipertensão e proteinúria após as 20 semanas e a pré-eclâmpsia sobreposta pela existência de agravamento de hipertensão

prévia à gravidez, com associação a proteinúria²². A proteinúria foi doseada em amostra única (valores ≥ 30 mg/dl, mantidos 4 a 6 horas após), ou nas 24 horas (300mg/24h). Se a pré-eclâmpsia ocorreu até às 34 semanas, ela foi classificada como precoce³.

Os critérios para definição de diabetes gestacional foram a existência no 1º ou no 2º trimestre da gravidez de uma anomalia da tolerância à glucose e os valores, já eram em 2012 os definidos pela *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group* (IADPSG) que propõe para o diagnóstico de diabetes gestacional valores de glicémia em jejum no 1º trimestre ≥ 92 mg/dl ou pelo menos um valor alterado na prova de tolerância à glucose oral realizada entre as 24 e 28 semanas (PTGO 75g - 0h ≥ 92 mg/dl, 1h ≥ 180 mg/dl, 2h ≥ 153 mg/dl)^{137,144}.

Procedimentos

Durante o período do estudo, foi aplicado nas duas coortes o mesmo protocolo de vigilância: consultas de 3 em 3 semanas até às 32s, quinzenais até às 35 semanas, e semanais até ao parto, ou até necessidade de internamento.

Na primeira visita, foram registados a idade, o índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional (de acordo com a fórmula: peso/altura² e registado em Kg/m²), o peso atual e fatores de risco para complicações hipertensivas (duração da hipertensão na hipertensão crónica), existência de história familiar de hipertensão, história obstétrica quando se tratava de múltiparas, hipertensão em gestação anterior e complicações associadas. Foi também feita a história relativa a antecedentes familiares de diabetes e existência ou não de diabetes em gestação anterior.

Para o rastreio de diabetes foi pedida glicémia em jejum nas análises do primeiro trimestre e a prova de tolerância à glucose oral entre as 24-28 semanas.

A determinação da pressão arterial foi efetuada pelo clínico num aparelho de medição automática Dinamap (*device for indirect non invasive automatic mean arterial pressure*) devidamente calibrado, com a grávida sentada, após 5 minutos de repouso, com a braçadeira adequada à circunferência do braço. A pressão arterial foi medida no braço direito, colocado ao nível do coração. Foram feitas três medições seriadas e a pressão

registada foi a média das três. Através deste registo foi calculada a pressão arterial média (PAM) de acordo com a fórmula $(PA \text{ sistólica} + 2 \times PA \text{ diastólica}) / 3$.

Na ecografia do 1º trimestre (11-13s) foi feita a determinação da idade gestacional, a avaliação morfológica e a avaliação de marcadores ecográficos de aneuploidias, a fluxometria Doppler das artérias uterinas, índices de pulsatilidade (IP) calculando-se o IP médio das 2 artérias uterinas, de acordo com o protocolo da Fetal Medicine Foundation. Esta determinação foi repetida às 20-22s no momento do estudo morfológico fetal e é valorizado o IP acima do percentil 95.

Consideraram-se indicadores de agravamento da hipertensão a necessidade de aumento da dosagem, da frequência de administração ou da associação de fármacos para a terapêutica anti-hipertensiva na hipertensão crónica, ou a introdução de fármacos anti-hipertensores nos restantes casos e ainda a necessidade de internamento e de terminar a gravidez, por razões maternas ou fetais. Consideraram-se complicações hipertensivas as situações de agravamento do quadro clínico materno-fetal, perfil tensional ou dos valores analíticos, sem que fossem preenchidos os critérios de pré-eclâmpsia.

Se a pré-eclâmpsia surgiu até às 34 semanas, ela foi classificada como precoce. Não foi ainda aplicada neste trabalho a nova classificação de pré-eclâmpsia do Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia, pois o seu início precedeu esta publicação.

Considerou-se restrição do crescimento fetal o crescimento fetal abaixo de percentil 10 para a idade gestacional¹⁵⁰, medindo o perímetro abdominal, de forma seriada através de ecografia, usando-se as curvas definidas no programa informático ASTRAIA de registo dos dados obtidos no exame ecográfico.

As grávidas com obesidade e as diabéticas foram vigiadas em consulta de Nutrição que estabeleceu um programa dietético adequado à situação individual e, no caso das diabéticas, a terapêutica com insulina foi instituída em consulta de endocrinologia quando o perfil glicémico não era adequado.

Consideraram-se resultados da gravidez a idade gestacional no parto, presença de pré-eclâmpsia e gravidade da mesma, restrição do crescimento fetal, o peso ao nascimento e a ocorrência de morte fetal. Para a classificação do peso dos recém-nascidos utilizaram-se

as curvas de Hadlock¹⁵² que permitiram a diferenciação dos pesos em adequado para a idade gestacional (entre o percentil 10 e 90), recém-nascidos leves para a idade gestacional (LIG), quando o peso ao nascer era inferior ao percentil 10 e grandes para a idade gestacional (GIG) com o peso ao nascer superior ao percentil 90 para a idade gestacional¹⁵⁰⁻¹.

Foi feita a comparação entre os dois grupos (com e sem hipertensão crónica) quanto aos resultados da gravidez: idade gestacional no parto, tipo de parto, presença de pré-eclâmpsia ou complicações hipertensivas, prematuridade, percentil de peso do recém-nascido.

Análise estatística

Os dados foram obtidos após recolha da base de dados do serviço e da consulta dos processos clínicos e registados em base de dados informática. Para comparação das variáveis categóricas entre os grupos de estudo, foi usado o teste de qui quadrado ou a extensão do teste exato de Fisher, e para a análise das variáveis contínuas usaram-se testes não paramétricos (*Mann–Whitney*), uma vez que as variáveis numéricas principais não tinham distribuição normal. Para avaliação da importância dos diferentes fatores de risco ou das consequências na gravidez do aparecimento de complicações hipertensivas, foi realizada análise multivariada. Foram calculados os *odds ratio* (OR) ajustados, e respetivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Para a análise estatística, foi usado o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 20.0, considerando-se um nível de significância $\alpha=0,05$.

Resultados:

Numa primeira avaliação, foi feita a análise comparativa das 2 coortes em relação às variáveis sociodemográficas e antropométricas, mostra que no grupo com hipertensão crónica a média de idade das mulheres era superior (35.5 vs 32.9; $p < 0.001$) e que havia neste grupo maior representação de mulheres do grupo etário igual ou superior a 35 anos (55.8% vs 41.4%). O índice de massa corporal era também mais elevado nas diabéticas com hipertensão crónica (30.9 vs 27.1; $p < 0.001$). As mulheres caucasianas estavam mais representadas no grupo com hipertensão crónica e as mulheres de origem asiática tinham

mais representação no grupo com diabetes gestacional sem hipertensão, correspondendo a uma prevalência crescente de diabetes neste grupo de imigrantes. Havia mais nulíparas no grupo com diabetes gestacional sem hipertensão crónica (48.1 vs 31,0%; $p=0,001$) (Quadro 5.2.1).

Quadro 5.2.1 – Variáveis sociodemográficas e antropométricas

	D Gestacional (n=237)	HTC+D Gestacional (n=97)	p
Idade			
Mediana	32,9	35,5	0,001
(mín. - máx.)	(17-44)	(23-49)	
≥35 anos - n (%)	98(41,4)	63 (55,8)	
IMC pré-concepcional			
Mediana	27,1	30,9	<0.001
(mín. - máx.)	(17-50)	(20-55)	
≥30 - n (%)	57 (25,6)	56 (58,9)	<0.001
≥35 – n (%)	24 (10,5)	21 (21,9)	0.007
Aumento ponderal			
Média/mediana (DP)(Kg)	8,968/9,0(8,1-9,7)	4,148/3,0(2,9-5,4)	<0.001
Etnia n (%)			
Caucasiana	166(70,0)	74(76,2)	0.026
Africana	42(17,8)	22 (22,8)	
Outra	29 (12,2)	1 (1.0)	
Paridade n (%)			
Nulípara	114 (48,1)	27(31)	0.001
Antec. familiares HTA n (%)	77 (33,5)	61(67,0%)	<0,001

HTC – hipertensão crónica; D Gestacional- Diabetes gestacional; IMC – índice de massa corporal.

Não houve diferenças nos dois grupos quanto às necessidades terapêuticas, nomeadamente em relação às necessidades de insulina, que foram semelhantes nos dois grupos (Quadro 5.2.2), não tendo contudo sido analisadas as doses de insulina neste estudo. Verificou-se que houve diferenças significativas em relação ao aumento ponderal na gravidez, tendo as grávidas sem hipertensão um aumento superior às que tinham hipertensão (Mediana, 9,0 Kg vs 3,0 Kg; $p < 0,001$).

Embora não tenha havido diferença em relação à mediana da idade gestacional no parto, no grupo de hipertensas crônicas houve maior frequência de parto pré-termo (22,9% vs 9,7%; p=0,001). Em relação aos resultados da gravidez, no grupo com hipertensão crônica e diabetes houve mais complicações hipertensivas (45.4% vs 11.8%) (p <0.001), mais casos de pré-eclâmpsia (26.8% vs 3.8%; p <0,001), maior percentagem de cesarianas (60.8% vs 37.1%; p=0.001), maior número de RN LIG (19.1% vs 7.6%; p <0,001) mas também maior número de GIG (9.6% vs 3.8%) (Quadro 5.2.2).

Quadro 5.2.2 - Resultados da Gravidez e Parto

	D Gestacional (n=237)	HTC+D Gestacional (n=97)	p
PAM>85	0	41 (41,2)	
Terapêutica			0.383
Dieta n (%)	145 (61,2)	61 (62,9)	
Insulina	57 (24,1)	32 (33,3)	
ADO	22 (9,3)	3 (3,1)	
ADO+insulina	13 (5,5)	1 (1,0)	
Complicações hipertensivas n(%)	28 (11,8)	44 (45,4)	<0.001
Pré-eclâmpsia n (%)	9 (3,8)	26 (26,8)	<0.001
IG parto (s) (Mediana)	38,2	37,5	0.352
<37s n U%)	23(9,7)	22 (22,9)	0.001
Peso do RN			
>2500g	217 (91,6)	75 (78,9)	0.001
<2500g	20 (8,4)	20 (21,1)	
LIG n (%)	18 (7,6)	18 (19,1)	<0.001
AIG	210 (88,6)	79 (68,1)	
GIG	9 (3,8)	9 (9,6)	0.03
Peso médio RN	3270g	3180g	0.352
Parto			
Termo n (%)	214 (90,3)	74 (77,1)	
Pré-termo	23 (9,7)	22 (22,9)	0.001
Cesariana	88 (37,1)	59 (60,8)	<0.001

PAM – pressão arterial média; IG- Idade gestacional; ADO- Anti-diabéticos orais; LIG – Leve para a idade gestacional; AIG- Adequado para a Idade gestacional; GIG- Grande para a Idade gestacional; RN- Recém nascido

Foi feita num primeiro momento a análise dos fatores que pudessem explicar o diagnóstico de pré-eclâmpsia ou de complicações hipertensivas na amostra global, através de análise de regressão multivariável (Quadro 5.2.3). Verificou-se que se associaram significativamente a pré-eclâmpsia a existência de hipertensão crónica (OR:8,7; $p < 0,001$), a presença de diabetes gestacional desde o 1º trimestre (OR:10,1; $p=0,008$), tendo a presença de pré-eclâmpsia condicionado o parto prematuro (OR: 14,6; $p < 0,001$). Também a existência de complicações hipertensivas se associaram à presença de hipertensão prévia (OR:5,9; $p < 0,001$), condicionando também a prematuridade (OR:4,0; $p=0,006$)

Quadro 5.2.3. Análise multivariada dos fatores de pré-eclâmpsia e complicações hipertensivas.

Complicação	Fator	OR ajustado (IC 95%)	p
Pré-eclâmpsia	HTC	8,7 (3,9 – 19,7)	<0,001
	DG 1º Trimestre	10,1 (1,8 – 54,6)	0,008
	PPT	14,6 (3,5 – 59,1)	<0,001
Complicações hipertensivas	HTC	5,9 (3,3 – 10,4)	<0,001
	PPT	4,0 (1,4 – 10,8)	0,006

A análise individualizada dos dois grupos através de regressão multivariável confirmou que a presença de complicações hipertensivas se associou a obesidade (58% vs 25%; aOR 4,2; IC 95%, 1.38-12.70); à etnia negra (22,8% vs 17,8%; aOR: 28.7; IC 95%, 2.3-34), originando maior risco de parto pré-termo (22,9% vs 9,7%; aOR 6,1; IC 95%, 1.44-25.70) e maior taxa de cesarianas (60,8% vs 37,1%; aOR 2,36; IC95%, 1.22-4.57).

Da mesma forma, verificou-se que ter diabetes gestacional e ter também hipertensão crónica aumentou nove vezes o risco de ocorrência de pré-eclâmpsia (26,8% vs 3,8%; OR:9.4; IC 95%, 2.4-37.3); quando houve pré-eclâmpsia, a probabilidade de o parto terminar em cesariana teve frequência sete vezes superior (60,8% vs 37,1%; aOR:7.2; IC 95%, 1.9-27.1) (Quadro 5.2.4).

Quadro 5.2.4. Relação com complicações hipertensivas na gravidez

Complic.HTA Cat. Refer.-s/complic		n	%	aOR	95% CI
IMC ≥ 30	D gestacional	57	25%	4.2	1.38-12.70
	D gesta+HTC	56	58%		
Nuliparidade	D. gestacional	114	48.1%	1.89	0.94-3.72
	D gestac+HTC	27	31.0%		
Parto pré-termo	D gestacional	23	9,7%	6.08	1.44-25.70
	D gesta+HTC	22	22,9%		
Cesariana	D gestacional	88	37,1	2.36	1.22-4.57
	D gesta+HTC	59	60,8		
Idade ≥35A	D gestacional	24	10,5	1.79	0.90-3.56
	D gesta+HTC	21	21,9		
Etnia negra	D gestacional	42	17,8%	28.7	2,3-34
	D gesta+HTC	22	22,8%		
Pré-eclâmpsia Cat. Refer – s/ PE					
HT. Crónica	D gestacional	0	3,8%	9.4	2.4-37.3
	D gesta+HTC	97	26,8%		
Cesariana	D gestacional	59	37,1%	7.2	1.9-27.1
	D gesta+HTC	88	60,8%		

Discussão

Procurou-se avaliar, numa coorte de grávidas diabéticas, qual o papel que a hipertensão crónica desempenhou no agravamento da situação clínica. Alguns estudos demonstraram que o metabolismo dos hidratos de carbono é diferente em populações de grávidas com diabetes gestacional, se existe simultaneamente hipertensão crónica¹³². Verificou-se que esta patologia contribuiu para agravar os riscos já existentes, relativos à diabetes gestacional. Constatou-se que as grávidas com diabetes e hipertensão pertenciam a grupos etários mais elevados e verificou-se, tal como noutros estudos, que as hipertensas tinham um índice de massa corporal mais elevado e maior taxa de obesidade^{45,141,147}.

As necessidades de insulina foram superiores nas hipertensas crónicas, o que parece sugerir um aumento da insulinoresistência na diabetes gestacional com hipertensão

crônica, que não estará só relacionado com o aumento do índice de massa corporal, mas provavelmente, por razões ainda não conhecidas, à existência da hipertensão crônica, já que o aumento ponderal na gravidez neste grupo foi inferior ao verificado na hipertensão gestacional¹⁴¹.

Houve maior número de casos com pré-eclâmpsia e as consequências disso foram o aumento da prematuridade e de recém-nascidos leves para a idade gestacional. A etnia negra teve um aumento de risco de hipertensão crônica¹⁴⁰.

Nesta amostra não se verificaram casos de morte materna, ou perinatal. Contudo, nas grávidas com pré-eclâmpsia sobreposta, pela gravidade dos quadros, verificou-se maior número de recém-nascidos LIG, e pelo facto de haver pior controlo metabólico, um aumento de recém-nascidos GIG. Estes fatores contribuíram para um aumento significativo de taxas de cesariana neste grupo.

Investiga-se a relação entre o metabolismo dos hidratos de carbono na diabetes gestacional, quando existe simultaneamente hipertensão. Mais do que a adiposidade e aumento do IMC que possa existir neste grupo de mulheres, parece haver uma relação entre o aumento de resistência à insulina e a hipertensão crônica¹⁴¹. Quando as duas patologias estão associadas há maior desequilíbrio metabólico e maior dificuldade de controlo metabólico com insulina, sendo necessárias maiores doses¹⁴⁵. Embora a maior adiposidade deste grupo possa contribuir para isso, não parece ser o único fator, parecendo a pressão arterial média no início da gravidez ser um preditor importante da insulino-resistência¹⁴⁶. Verificamos que na nossa amostra, 41% das hipertensas crônicas tinham PAM elevada no 1º trimestre da gravidez, o que se traduziu na necessidade mais precoce de terapêutica anti-hipertensiva, mas também mais difícil controlo metabólico, com maior necessidade de insulino-terapia¹⁴¹.

Não existem ainda dados suficientes que permitam explicar claramente a relação entre a diabetes e a hipertensão crônica, mas há algumas hipóteses teóricas que explicam a ligação entre insulino-resistência e estas duas patologias. A diabetes gestacional tem uma ligação estreita à patologia vascular, endotelial e obesidade¹⁴⁶. Muitas situações de diabetes gestacional ocorrem em quadros de IMC elevado; a patologia vascular hipertensiva também tem como fatores associados a obesidade e a síndrome metabólica

e existe associação entre as duas patologias¹⁴⁷. Assim, a existência de diabetes gestacional, caracterizada por um exagero da insulinoresistência característica da gravidez, se associada à obesidade e dislipidemia, pode originar disfunção endotelial, *stress* oxidativo e exagero da resposta inflamatória, que agravam as alterações características da hipertensão na gravidez¹⁴⁸.

Após a gravidez, é importante realizar o teste de rastreio 6 a 12 semanas após o parto, para avaliar se existe uma diabetes *mellitus* ou redução da tolerância à glucose. Se não houver correção dos estilos de vida e correção da obesidade, surgem mais tarde quadros de síndrome metabólica, nomeadamente diabetes tipo 2, disfunção vascular e aterogénese, características das doenças cardiovasculares. Estas hipóteses estão aumentadas quando existe concomitantemente hipertensão crónica. Na nossa amostra, verificou-se que houve 81% de testes de reclassificação, detetando-se uma anomalia da glicémia em jejum em 1 caso, em 9 casos houve tolerância diminuída à glucose e 1 caso com diagnóstico de diabetes tipo 2 (dados não apresentados na tabela).

Assim, a prevenção desde a infância dos quadros de obesidade constitui importante medida de saúde pública para prevenção da doença metabólica e cardiovascular. O aparecimento de diabetes gestacional é mais uma chamada de atenção para a necessidade de um controle metabólico para a vida futura; as mulheres com diabetes e hipertensão crónica devem ser acompanhadas com maior cuidado, pois são as que têm mais risco de desenvolver complicações associadas à síndrome metabólica e doença cardiovascular.

Limitações

Trata-se de um estudo observacional de dois anos, que reúne um número importante de casos e estuda num grupo da população portuguesa, as consequências da associação de hipertensão crónica e diabetes gestacional, já depois de instituído o novo protocolo de rastreio da diabetes gestacional. Verifica-se que as duas patologias associadas têm consequências maternas e perinatais com aumento de morbilidade.

Estes dados devem ser confirmados noutros estudos portugueses e com um número mais vasto de casos já que, apesar das limitações encontradas num estudo observacional, fica

demonstrada a importância destes grupos em termos de necessidade de vigilância em centros terciários com equipas multidisciplinares. Não foi possível aqui demonstrar claramente o papel importante que os cuidados dietéticos têm na possível redução da morbilidade em grupos com estas co-morbilidades, sendo necessário continuar este estudo com estudos prospetivos.

Conclusões

As nossas conclusões são semelhantes a outros estudos publicados, verificando-se que a associação de patologia hipertensiva à diabetes gestacional agrava os resultados maternos e neonatais. Estes resultados indicam a necessidade de uma política de prevenção da obesidade e do risco cardiovascular.

5.3. Estudo 3: Predição precoce de risco de Pré-eclâmpsia na doença hipertensiva e diabetes na gravidez: Papel de fatores angiogénicos.

Introdução

A pré-eclâmpsia complica 2 a 8% de todas as gravidezes, sendo uma das causas mais importantes de mortalidade materna e morbidade aguda e a longo prazo, parto pré-termo (PPT), restrição de crescimento fetal (RCF) e morte perinatal (MPN). A sua etiologia continua a ser fonte de constante investigação. Pensa-se que se trata de uma doença com dois estadios: um primeiro estadio, pré-clínico, em que há uma placentação anormal, com uma reduzida capacidade de diferenciação do trofoblasto, com deficiente invasão das arteríolas espiraladas maternas, e um segundo estadio que corresponde à síndrome materna, com disfunção do endotélio vascular, aumento da resistência vascular sistémica, hipertensão, proteinúria, ativação dos mecanismos da coagulação e aumento da agregação plaquetária⁶. Quando o quadro se instala precocemente, a estas perturbações multissistémicas, está associada restrição de crescimento fetal e redução do líquido amniótico, constituintes da síndrome fetal e consequência de uma placenta mal perfundida e insuficiente¹⁵.

No primeiro estadio existe um balanço negativo entre as proteínas placentares da angiogénese e da anti-angiogénese. Entre as primeiras estão o fator de crescimento placentar (PIGF) e o fator de crescimento vâsculo-endotelial (VEGF); as proteínas anti-angiogénicas estão aumentadas nestas patologias e deve destacar-se o Fator circulante solúvel análogo da tirosina kinase (sFlt-1) e a endoglina solúvel (sEnd)⁵.

Estas alterações estão presentes antes do aparecimento dos sinais e sintomas da doença clínica e as glicoproteínas de origem placentar podem ser doseadas em amostras de sangue periférico⁷.

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia antes das 34 semanas, com envolvimento multiorgânico e restrição do crescimento fetal é provavelmente diferente da doença de aparecimento tardio, com quadros mais ligeiros, menor atingimento multiorgânico, com síndrome fetal muitas vezes inexistente, o que provavelmente pode ser explicado pela possibilidade de existirem quadros clínicos diferentes numa mesma síndrome⁸.

Uma vez que o processo angiogénico na placenta precede os sinais clínicos da doença, a pesquisa de marcadores que sirvam de testes de rastreio, tem sido assunto de intensa investigação.

Fundamentos

Nas últimas duas décadas, assistimos a excelentes investigações e contributos para a compreensão da fisiopatologia desta síndrome e à pesquisa de biomarcadores preditores da doença, tornando possível atitudes preventivas.

Em 2004, foi possível a identificação e doseamento das proteínas placentares PlGF e sFlt-1, o que permitiu equacionar a hipótese de aparecimento de testes de rastreio na primeira metade da gravidez, que possam indicar mulheres com risco aumentado de desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Não tendo sido encontrado um marcador único, capaz de indicar todas as situações de risco, têm sido testadas associações entre marcadores angiogénicos, marcadores ecográficos, em situações com uma história pessoal indicadora de risco de vasculopatia, no sentido de encontrar um modelo preditivo com boa sensibilidade e especificidade, que possa ser usado no rastreio precoce do risco de pré-eclâmpsia.

Poon e col¹⁰⁸ desenvolveram modelos de predição de risco de pré-eclâmpsia nas populações que estudaram, através da identificação de diferentes fatores que foram sucessivamente associados, melhorando o modelo preditivo. Outros autores têm tentado modelos semelhantes, adaptados às populações que estudam^{103,106,107}. Nestes modelos, a associação de fatores como o índice de pulsatilidade (IP) das artérias uterinas, o Índice de Massa Corporal (IMC), a Pressão arterial Média (PAM), a PlGF, a história anterior de pré-eclâmpsia, a história familiar de hipertensão mostraram poder ter capacidade preditiva nas populações em que foram aplicados.

Esta possibilidade preditiva tem um objetivo: embora o parto seja ainda hoje a forma de terminar a evolução desta patologia e não tendo sido encontrado até ao momento nenhum fármaco que possa ser garantidamente usado para o seu tratamento, sabe-se que se for administrada a estes casos de alto risco Aspirina nas doses entre 80-150

mg/dia até às 16 semanas, há uma redução das complicações associadas à pré-eclâmpsia precoce^{154,155,156,158}.

O objetivo destes testes é essencialmente a procura de casos suscetíveis de poder enquadrar-se no risco para pré-eclâmpsia precoce, a quem possa ser administrada Aspirina em baixas doses, mantendo estes casos uma vigilância diferente dos casos de baixo risco.

Têm sido usados testes de rastreio em mulheres consideradas de alto risco, mas não houve ainda estudos concludentes dirigidos a populações com hipertensão prévia ou com diabetes gestacional, para que se possa saber do valor destes testes neste grupo de mulheres com alto risco, ou se existem outros fatores que possam ser usados como testes preditivos nestes grupos. Nos últimos 5 anos foram publicados modelos de previsão de pré-eclâmpsia sobreposta, usando marcadores bioquímicos, com resultados contraditórios^{128,153}; a publicação de um estudo com marcadores angiogénicos na predição da pré-eclâmpsia em casos de diabetes *mellitus* tipo1 mostrou capacidade preditiva¹⁴⁸, mas não há estudos na diabetes gestacional.

Em Portugal não existem estudos sobre a previsão de pré-eclâmpsia na hipertensão crónica e em doenças metabólicas como a diabetes, ou publicações acerca do risco de pré-eclâmpsia.

Dada a relevância de prever complicações quando há doença vascular crónica prévia ou doença metabólica, os marcadores angiogénicos usados isoladamente ou em combinação com outros marcadores e fatores de risco, podem representar uma possibilidade de rastreio para a pré-eclâmpsia ou para a pré-eclâmpsia sobreposta e é necessário que surjam estudos adaptados à população portuguesa.

Objetivos

São objetivos primários deste estudo:

- Avaliar o comportamento de proteínas placentares como o PIGF, PAPP-A (entre as 11 e as 13s+6d) em grupos com e sem risco conhecido para pré-eclâmpsia, sabendo que previsivelmente, os valores da PIGF e PAPP-A serão menores nas situações com risco de pré-eclâmpsia.

- Avaliar a fluxometria *doppler* das artérias uterinas realizada às 11-13s+6d e às 20-22s. Se houver uma deficiente invasão das arteríolas espiraladas, poderá encontrar-se um fluxo com resistência aumentada nas situações em que poderá haver pré-eclâmpsia, podendo portanto este dado contribuir como marcador precoce.

Por fim, avaliar se a pressão arterial média pode funcionar como indicador de complicações e se os dados da história pessoal e familiar de hipertensão, o IMC, a idade, a etnia e a paridade podem contribuir para uma melhor validação da capacidade preditiva nestas coortes.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo longitudinal de coortes de recrutamento prospetivo. Com este objetivo, considerámos como critérios de inclusão no estudo grávidas com hipertensão crónica, que constituíram uma das coortes; grávidas com diabetes gestacional diagnosticada após o rastreio do 1º e do 2º trimestre, que constituíram a 2ª coorte e grávidas sem patologia identificada, que fizeram o rastreio combinado do 1º trimestre e que foram convidadas a participar no estudo e integradas, após assinatura de consentimento informado obtido após informação escrita dos objetivos do estudo e constituíram a terceira coorte.

Foi considerado critério de inclusão a vigilância na maternidade Alfredo da Costa na consulta externa desde o primeiro trimestre da gravidez e a realização do parto na Instituição.

O estudo teve a aprovação da Comissão de Ética da maternidade Alfredo da Costa e posteriormente da do Centro Hospitalar Lisboa Central. A recolha de casos foi realizada entre Janeiro de 2012 e Dezembro de 2013.

Procedimentos

As grávidas dos grupos de estudo, entre as 11s e as 13s+6d, fizeram o rastreio de aneuploidias, que abrange a realização de ecografia com confirmação da idade gestacional, medição da translucência da nuca (TN), estudo da morfologia fetal e avaliação do índice de pulsatilidade (IP) das artérias uterinas por fluxometria *doppler*, realizadas num aparelho LOGIC 9 (General Electric) com sonda convexa de 5.0 MHz por

via trans-abdominal. Foram registados o Índice de Pulsatilidade (IP) das duas artérias uterinas, direita e esquerda, calculado o índice de pulsatilidade médio e a presença ou ausência de entalhe proto-diastólico. A perfusão uterina foi definida como patológica se houve entalhes bilaterais nas uterinas e /ou se o IP em ambas as artérias foi superior ao P90 (IP médio <1.45) do seu grupo de referência. As investigações Doppler foram realizadas por três ecografistas credenciados e anualmente auditados pela Fetal Medicine Foundation.

Para completar o estudo de aneuploidias, procedeu-se à colheita, antecedendo o exame ecográfico sempre que possível, de 5 ml de sangue venoso para doseamento de PAPP-A e da fração livre da Hormona Coriónica Gonadotrófica (β HCG livre), tendo sido feitos os doseamentos no laboratório de patologia Clínica da instituição.

Metodologia: Fizeram-se doseamentos destes analitos em soro, após centrifugação e separação do sangue total obtido, ou a partir do soro congelado a -20°C . O método B.R.A.H.M.S., PAPP-A KRYPTOR baseia-se na tecnologia TRACE (*Time- Resolved Amplified Cryptate Emission*) e fundamenta-se numa transferência de energia não radioativa entre dois marcadores fluorescentes – um dador (Criptato de Európio) e um aceitador XL 665. É um método imunométrico em que a molécula de Criptato, após excitação, emite um sinal fluorescente de vida longa a 620 nm e o XL 665 emite um sinal a 665 nm que tem um tempo de vida curta, exceto quando é excitado por uma transferência de energia do Criptato. Após a formação do complexo antigénio-anticorpo e a consequente transferência de energia, irá ocorrer um prolongamento temporal do sinal de XL665 e uma intensificação. A intensidade do sinal obtido é proporcional à concentração do antigénio. Os sinais de fluorescência do aceitador e do dador são medidos a 665 nm e a 620 nm, calculando a intensidade de ambos os comprimentos de onda. No PAPP-A a ser medido está ligado entre ambos os anticorpos, de acordo com o “princípio sanduíche”. A intensidade de sinal é proporcional à concentração de PAPP-A na amostra.

Os valores determinados de PAPP-A foram convertidos em múltiplos da mediana correspondendo ao valor normal esperado (*MoM*) para uma gravidez de uma determinada idade gestacional, usando valores previamente estabelecidos num estudo prévio com correção para o peso materno, etnia e consumo ou não de tabaco.^(104,107)

Com o objetivo de obter o doseamento da PIGf foi acrescentado às colheitas habituais para o rastreio combinado do 1º trimestre, 5 ml de sangue venoso para o seu doseamento, tendo o soro sido armazenado a -80°C.

Foi utilizado o aparelho B.R.A.H.M.S., KRYPTOR com tecnologia baseada no método TRACE (*Time- Resolved Amplified Cryptate Emission*). A medição da concentração do analito é feita quando a amostra é excitada com laser nitrogénio a 333 nm. O dador (Cryptato de Európio) emite um sinal fluorescente de semi-vida longa na ordem dos milissegundos a 620 nm, enquanto o aceitador (XL) gera um sinal de semi-vida curta na ordem dos nanosegundos a 707 nm. Quando os dois componentes estão ligados num imunocomplexo, tanto a amplificação do sinal como o prolongamento do tempo de vida do sinal do aceitador ocorrem a 707 nm, de tal modo que podem ser medidos acima de microsegundos. Este sinal de semi-vida longa é proporcional à concentração do analito medido. O limite de deteção do teste é de 3,6pg/ml. A sensibilidade inter-ensaio é de 6,7 pg/ml; o limite de quantificação é de 6,9 pg/ml. A precisão e linearidade é de acordo com CLSI EP6-A guide line, é de 6,9 a 7000 pg/ml.

Nos três grupos, na primeira visita foram registados a idade, o peso antes da gravidez e a altura da grávida e calculado o índice de massa corporal pré-gestacional (de acordo com a fórmula: peso/altura² e registado em Kg/m²); foi registado o peso atual e foi feito um resumo da história pregressa materna e antecedentes familiares de doença hipertensiva; foi feita a medição da Pressão arterial em aparelhos automáticos *Dinamap (device for indirect non invasive automatic mean arterial pressure)* devidamente calibrado, com a grávida sentada, após 5 minutos de repouso, com a braçadeira adequada à circunferência do braço. A pressão arterial foi medida no braço direito, colocado ao nível do coração. Foram feitas três medições seriadas e a pressão registada foi a média das três. Através deste registo foi calculada a pressão arterial média (PAM) de acordo com a fórmula (PA sistólica+ 2xPA diastólica/3).

De acordo com aquilo que é considerado uma prática recomendada pela maior parte das sociedades de Obstetrícia e Ginecologia, foi asministrada Aspirina, na dose de 100mg, à noite, às mulheres com história de pré-eclâmpsia anterior, com hipertensão crónica com duração significativa e com fluxometria das artérias uterinas com IP acima do P95^{3,10,136}.

Às 16 s foi feita nova avaliação clínica obstétrica com determinação da pressão arterial (PA) e aumento ponderal, bem como a avaliação das análises e exames em curso. Esta mesma avaliação foi também realizada às 21-22 semanas, quando as grávidas vieram ao hospital fazer o estudo ecográfico da morfologia fetal. Em todos os momentos a avaliação clínica foi feita e registada por dois médicos obstetras, que prosseguiram a vigilância ao longo da gravidez segundo os critérios do protocolo de seguimento obstétrico.

O diagnóstico de hipertensão crónica foi feito quando a pressão arterial foi igual ou superior a 140 /90 mm Hg, pelo menos em duas ocasiões com o intervalo de 4 horas, antes das 20 semanas, ou quando o diagnóstico de hipertensão já existia antes da gravidez, procurando saber do uso de terapêutica anti-hipertensora para o controle da pressão arterial. A definição de diabetes gestacional baseou-se nos critérios estabelecidos nela *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group* (IADPSG)^{137,144} e de pré-eclâmpsia e pré-eclâmpsia sobreposta basearam-se nas da Sociedade Internacional para o Estudo da Hipertensão na Grávida (ISSHP)⁹ e do Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia³ (ACOG). Considerou-se complicação hipertensiva a existência de agravamento tensional com necessidade de terapêutica, deterioração da situação materna ou fetal, sem que estivessem preenchidos os critérios completos para o diagnóstico de pré-eclâmpsia.

Para cada um dos grupos procurou determinar-se o papel da proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A), do fator de crescimento placentar (PIGF) e saber se poderiam ser considerados bio-marcadores de complicações hipertensivas nestas coortes. Procurou-se também avaliar se a sua associação a outros fatores de risco maternos (idade, IMC, antecedentes familiares e doença hipertensiva em gravidez anterior), aos dados da gravidez (pressão arterial média no 1º trimestre e fluxometria das artérias uterinas) melhorou a capacidade de previsão de complicações hipertensivas nestas grávidas. Consideraram-se complicações hipertensivas a subida tensional e repercussão sobre órgãos alvo e / ou o feto e o aparecimento de pré-eclâmpsia. Esta foi classificada de precoce (antes das 34 semanas) ou tardia (após as 34 semanas).

Foi feita a análise comparativa dentro de cada coorte dos casos com e sem complicação, para encontrar os fatores implicados no desfecho favorável (estudo casos controle aninhado).

Participantes

Após terem dado o seu consentimento informado, entraram no estudo 108 grávidas com hipertensão crónica, 100 grávidas com diabetes gestacional e 250 grávidas sem doença vascular crónica e sem diabetes.

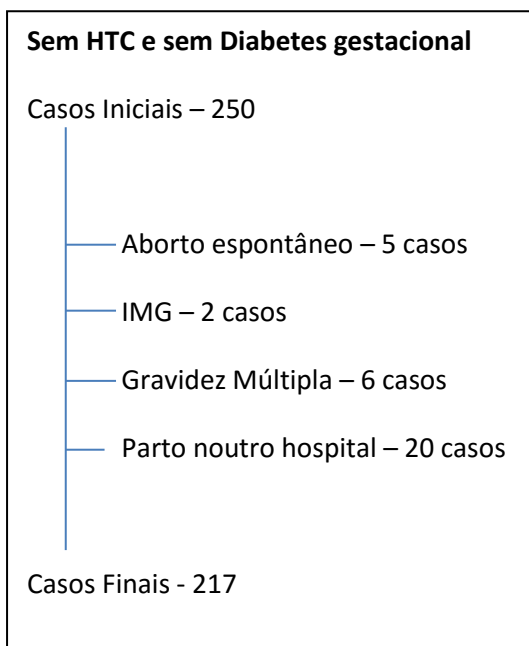
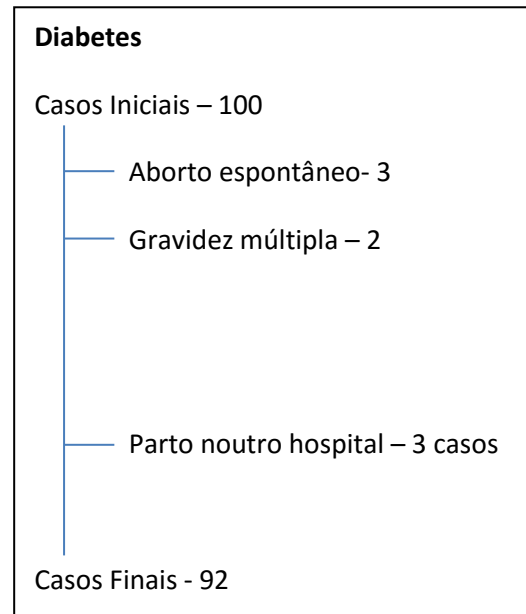
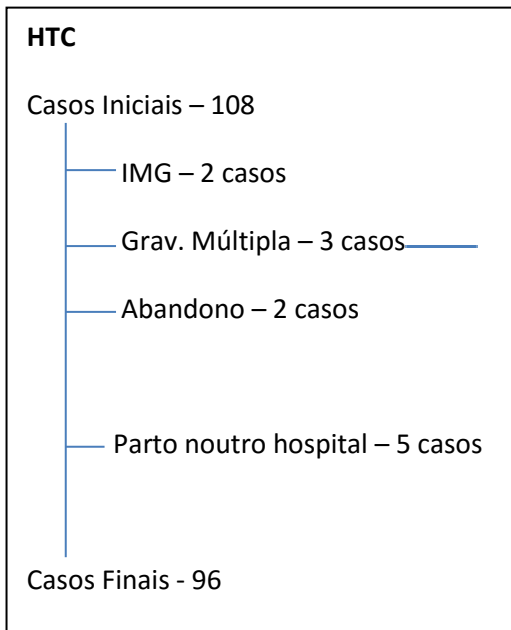
Análise estatística

Para comparar as variáveis categóricas nos grupos de estudo foi usado o teste de qui quadrado ou o teste exato de Fisher e para as variáveis contínuas o teste t-Student, o teste T para duas ou mais amostras independentes (ANOVA), o teste de *Mann-Whitney* ou de *Kruskall-Wallis*, perante amostras sem distribuição normal. Foram usados modelos de regressão logística para a análise multivariável dos fatores de risco de complicações hipertensivas ou pré-eclâmpsia. Foram calculados os *odds ratio* (RR) ajustados, e respetivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Foi usado o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 20.0, considerando-se um nível de significância $\alpha = 0,05$.

Resultados

Entraram no estudo 108 casos com hipertensão crónica, 100 casos com diabetes gestacional e 250 sem estas patologias. Por perdas ocorridas durante o estudo por aborto espontâneo, interrupção médica da gravidez, gravidez múltipla e parto não realizado na Instituição, a análise final abrangeu 96 casos de hipertensão crónica, 92 com diabetes gestacional e 217 sem patologia (Quadro 5.3.1).

Quadro 5.3.1- Casos iniciais e finais em cada coorte



Na análise comparativa das três amostras (Quadro 5.3.2), verificou-se que a coorte sem hipertensão ou diabetes tem uma mediana de idade inferior (HTC – 34 anos; Diabetes - 34 anos e sem HTA ou diabetes 29 anos; $p < 0,001$) e um índice de massa corporal (IMC) inferior (HTC-29 Kg/m²; Diabetes 28 Kg/m²; sem HTA ou diabetes 24 Kg/m²; $p < 0,001$). A pressão arterial média às 12 semanas foi superior na coorte com hipertensão crónica (98,7 vs 85,2 vs 86,7; $p < 0,001$); o aumento ponderal às 36 s foi superior na coorte sem patologia (14,8 sem patologia vs 9,5 na HTC e 7,1 na diabetes; $p < 0,001$). A idade gestacional no parto foi superior na coorte sem patologia (39s vs 37s nas outras duas coortes; $p < 0,001$) e a mediana de peso dos recém-nascidos foi de 2760g na coorte com hipertensão crónica, 2921g na coorte de diabéticas e 3290g na coorte sem patologia ($p < 0,001$). A percentagem de recém-nascidos leves para a idade gestacional (LIG) foi superior na coorte de hipertensas crónicas (32,3%), enquanto nas diabéticas a percentagem foi de 23,9% e na coorte sem patologia foi de 4,6%. O parto foi realizado por cesariana em 49% de hipertensas, em 42% de diabéticas e em 28% de grávidas sem patologia.

Eram nulíparas 51,6% de grávidas da coorte sem patologia, 48% de diabéticas e 30% de hipertensas crónicas. A percentagem de mulheres de origem caucasiana era superior na coorte sem patologia (84,8% vs 76% de hipertensas crónicas e 67% de diabéticas). A origem africana era predominante nas duas coortes com patologia (22% de hipertensas crónicas vs 23% nas diabéticas e 12% na coorte sem patologia) e a origem asiática era predominante na coorte com diabetes (10% vs 3% de hipertensas crónicas e 4% sem patologia).

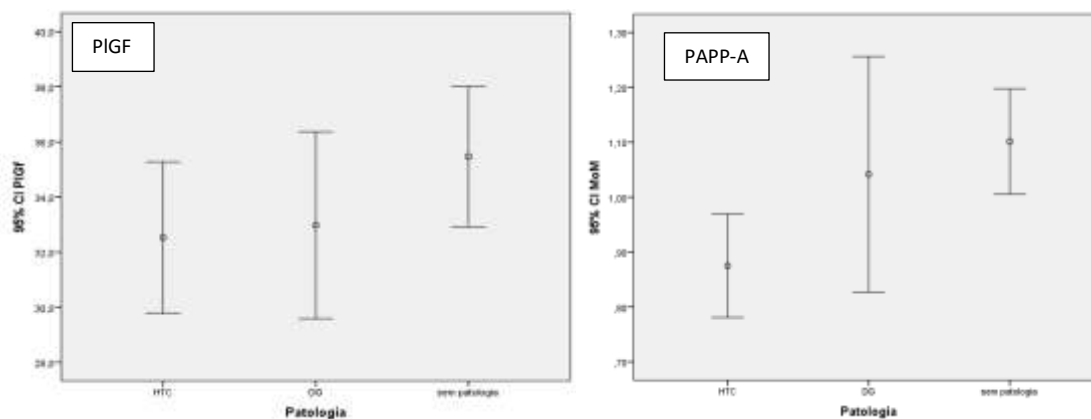
Houve complicações hipertensivas em 57% de casos na coorte de hipertensas crónicas, 30% na coorte de diabéticas e 9,1% no grupo sem patologia; verificou-se pré-eclâmpsia em 35% dos casos de hipertensas crónicas, 22% de casos de diabéticas e 1,4% na coorte sem patologia (Quadro 5.3.2).

Quadro 5.3.2- Dados da amostra global-análise comparativa

Variáveis	HTA n=96 n (%)	Diabetes n=92 n (%)	S/HTA;S/Diabetes n=217	p
Idade				
Mediana/DP	34/5,3	33,95/5,4	28,7/5,7	<0,001
Mín-Máx	21-49	19-49	16-45	
≥35 A	48 (50%)	43 (46,7)		
<35 A	48 (50%)	49 (53,3)		
IMC				
Mediana/DP	29/6,4	28,0/6,5	24,25/5,21	<0,001
Mín-Máx	17,5-50	18-47	12,7-48,2	
Excesso de peso	69 (71,9)	55 (59,8)		
Obesidade	45 (46,9)	30 (32,6)		
PAM 12s	98,65/10,5 (73-118)	85,19/11,1 (62-109)	86,69/8,8 (68-121)	<0,001
Aum. Pond 36s				
Mediana/DP	9,5/6,2	7,1 (5,8)	14,8/5,6	<0,001
Mín-Máx	-10-22	-8-23	1-27	
IG Parto				
Mediana/DP	37/3,0	37,2/2,6	39,1/1,5	<0,001
Mín-Máx	26-41	27-40	30-41	
Peso RN				
Mediana/DP	2760,4/797,6	2921,2/797,6	3269,0/489,5	<0,001
Mín-Máx	595-4465	755-4850	1100-4240	
PIGf				
Mediana/DP	32,5/13,5	32,97/16,4	35,46/19,06	0,286
Mín-Máx	11,6-86,6	8,8-110,3	8,4-155,3	
PAPP-A/Mom				
Mediana/DP	0,87/0,46	1,04/0,71	1,10 /0,72	0,020
Mín-Máx	0,31-2,51	0,33-2,82	0,17-6,15	
Variável	HTC	Diabetes	S/Patologia	p
Etnia				
Leucodérmica	59 (75,6)	62 (67,4)	185 (85,2)	0,001
Melanodérmica	17 (21,8)	21 (22,8)	24(11,1)	
Melano-leucodérmica	2 (2,6)	9 (9,7)	8 (3,7)	
Paridade				
Nulípara	24 (30,4)	44 (47,8)	112 (51,6)	0,036
Múltípara	54 (69,6)	48 (52,2)	105 (48,4)	
Compl. hipertensivas	55 (57,3)	28 (30,4)	20 (9,2)	<0,001
PE	34 (35,4)	20 (21,7)	3 (1,4)	<0,001
Parto				
Vaginal	49 (51,0)	53 (57,6)	157(72,3)	<0,001
Cesariana	47 (49,0)	39 (42,4)	60 (27,7)	
IG Parto				
Médio/DP	37/3,0	37,7/2,1	39,1/1,5	<0,001
Mín-Máx	26-41	28-40	30-41	
<37s	28 (29,2)	24 (26,1)	9 (4,1)	
<34s	15 (15,6)	11 (12,0)	2 (0,9)	
Peso RN				
LIG	31 (32,3)	22 (23,9)	10 (4,6)	<0,001
AIG	62 (64,6)	63 (68,5)	196 (90,3)	
GIG	2 (2,6)	7 (7,6)	11 (5,1)	

A mediana da PIGf foi superior na coorte sem patologia (35,5); na coorte de hipertensas era de 32,5 e de diabéticas de 33, embora esta diferença não alcance significado estatístico ($p= 0,286$); a avaliação da mediana dos MoM da PAPP-A mostrou valores mais elevados na coorte sem patologia (1,10), enquanto era de 0,87 na hipertensão crónica e 1,04 na coorte de diabéticas ($p= 0,020$) (Figura 5.3.1).

Figura 5.3.1 – Comparação das médias dos marcadores nas 3 coortes: PIGf e PAPP-A



Num segundo momento, foi feita a avaliação em separado em cada uma das três coortes dos dados demográficos e antropométricos, dos resultados na gravidez e parto e dos resultados em termos de risco de pré-eclâmpsia, através de análise univariada.

5.3.1-Coorte com hipertensão crónica

A hipertensão crónica complicou-se de pré-eclâmpsia em 35,4% dos casos ($n=34$). Não se verificaram diferenças com significado estatístico em relação à idade nos dois grupos, com e sem pré-eclâmpsia, mesmo nos grupos de idade superior a 35 anos; o índice de massa corporal (IMC) foi mais elevado no grupo sem pré-eclâmpsia (pré-eclâmpsia $IMC=26$ vs $IMC=31$ sem pré-eclâmpsia; $p=0,001$) o mesmo sucedendo em relação aos casos com obesidade que foram mais frequentes nas situações não complicadas de pré-eclâmpsia (25,6% vs 58,1%; $p=0,004$). Não se encontraram diferenças em relação à paridade, antecedentes familiares, etnia, consumo de tabaco, duração da hipertensão, terapêutica prévia, ou passado de hipertensão em gravidez anterior (Quadro 5.3.3).

No grupo com pré-eclâmpsia sobreposta, os antecedentes de dislipidemia representaram maior número de casos (67,6% vs 41,9%; $p = 0,018$), a pressão arterial média (PAM) no 1º trimestre apresentou valores mais altos no grupo com pré-eclâmpsia sobreposta (104,6 vs 95,35; $p < 0,001$), a fluxometria das artérias uterinas apresentou mais casos com IP mais elevados (52,9% vs 8,1%; $p < 0,001$) e a pIGF teve valores mais baixos (Med. 27,4 vs 35,39; $p = 0,008$).

Quadro 5.3.3- Dados da coorte com HTC*

Variável	PE n=34 (35,4%)	Sem PE n=62 (54,6%)	RR ajustado (IC 95%)	p	
Idade	Média /DP	35,2/5,6	33,9/5,1	0,265	
	Mín-Máx	25-48	21-49		
	≥35 A	18 (52,9%)	30 (48,4%)	0,670	
IMC	Média/DP	25,9/4,5	30,6/6,8	0,865(0,792-0,944)	0,001
	Mín-Máx	19,2-37,0	17,5-50		
	Excesso de peso	19(55,9%)	50 (80,6%)	0,304 (0,121-0,766)	0,012
	Obesidade	9(26,5%)	36 (58,1%)	0,260 (0,104-0,648)	0,004
Paridade					
Nuliparidade	13 (38,2%)	21 (33,9%)	-	0,669	
Antec. familiares	23 (67,6%)	39 (62,9%)	-	0,724	
Diabetes	14 (41,2%)	11 (17,7%)	3,245 (1,263-8,341)	0,015	
Etnia	Melanodérmica	6 (17,6%)	15 (24,2%)		0,284
	Leucodérmica	28 (82,4%)	45 (72,6%)	-	
	outra		2 (3,2%)		
Tabaco	4 (11,8%)	6 (9,7%)	-	0,749	
Duração da HTA	<4Anos	15 (44,1%)	33 (53,2%)		0,148
	≥4Anos	16 (47,1%)	18 (29,0%)	-	
Dislipidemia	23 (67,6%)	26 (41,9%)		0,018	
Terapêutica prévia	23 (67,6%)	35 (56,5%)	-	0,285	
Passado de HTA grav anterior	14 (41,2%)	23 (37,1%)	-	0,531	
PAM 1ºT	Méd/DP	104,6/8,48	95,35/10,1	1,114 (1,054-1,177)	<0,001
	Mín-Máx	82-118	73-116		
Fluxom. art. Uter.	normal	16 (47,1%)	57 (91,9%)		
	alterada	18 (52,9%)	5 (8,1%)	14,7 (4,540 – 47,593)	<0,001
PAPP-A(MoM)	Média/DP	0,80 /0,51	0,92/0,44		0,252
	Mín-Máx	0,35-2,51	0,31-2,42	-	
PIGf	Média /DP	27,4/11,02	35,39/13,58	1,057 (1,015-1,102)	0,008
	Mín-Máx	11,8-65,3	11,6-86,6		

* Análise Univariada

Contudo, a PAPP-A não mostrou nesta amostra poder ser valorizada isoladamente como um marcador de risco de pré-eclâmpsia sobreposta (Med 0,80 vs0,92; p=0,252).

Em relação aos dados da gravidez, o aumento ponderal no 1º trimestre foi superior no grupo que veio a desenvolver pré-eclâmpsia sobreposta (Med. 3,8 vs 1,3; p=0,002). No grupo com pré-eclâmpsia verificou-se mais baixa idade gestacional no parto (34,6s vs 38,2s; p <0,001), maior percentagem de restrição do crescimento fetal (73,5% vs 16,1%; p <0,001) maior recurso a cesariana como via de parto (67,6% vs 41,9%; p=0,018), menor peso dos recém-nascidos (Med 2026g vs 3162g; p <0,001) e maior percentagem de recém-nascidos leves para a idade gestacional (LIG) (73,5% vs 9,7%; p <0,001) (Quadro 5.3.4).

Quadro 5.3. 4 -Dados da coorte com HTC: Dados da gravidez e parto*

	PE n= 34 (35,4%)	Sem PE n=62 (54,6%)	RR ajustado (IC95%)	P
Aum ponderal 1ºT				
Média/DP	3,8/3,3	1,3/3,2	1,272(1,095-1,477)	0,002
Mín-Máx	-4-12	-6-10		
Aum ponderal 3ºT				
Média/DP	10,3/5,0	9,1/6,7	-	0,364
Mín-Máx	1-19	-10-22		
Terap anti-hipertensora	26(76,5%)	42 (67,7%)	-	0,370
Terapêutica c/Aspirina	18 (52,9%)	25 (40,3%)	-	0,236
Corticoterapia	16(47,1%)	3(4,8%)	17,5 (3,2-95,75)	0,001
Ecografia do 3ºT	20 (58,8%)	6 (9,8%)	13,095 (4,426-38,74)	<0,001
Fluxometria arterial	17 (50,0%)	3 (4,8%)	19,667 (5,15-75,162)	<0,001
RCF	25 (73,5%)	10 (16,1%)	83,3 (16,79-413,429)	<0,001
Parto				
Id. Gest Med/DP	34,6/3,3	38,2/1,9	0,547 (0,413 -0,717)	<0,001
Min-Máx	26-40	28-41		
≥37s	22 (64,7%)	6 (9,7%)	0,058 (0,20-0,175)	<0,001
<34s	12 (35,3%)	3(4,8%)	10,73(2,763-41,653)	0,001
Vaginal	11 (32,4%)	36 (58,1%)		0,018
Cesariana	23 (67,6%)	21 (41,9%)	2,895(1,203-6,965)	
Peso RN				
Med/DP	2026,2/675,5	3162,4/528,5	0,997 (0,995-0,998)	<0,001
Min-Máx	595-3205	860- 4465		
Percentil RN				
LIG	25 (73,5%)	6 (9,7%)	10,165 (3,85-26,81)	<0,001
AIG	9 (26,5%)	53 (85,5%)		
GIG		3(4,8%)		

*Análise Univariada

Foi feita terapêutica com Aspirina a 43 das 96 mulheres da coorte de hipertensas crônicas. Verificou-se que no grupo com Aspirina a idade era semelhante ao grupo sem terapêutica (34 anos); a paridade era também semelhante, assim como a PAM no 1º trimestre; havia contudo maior número de mulheres com diabetes (32,6% vs 20,8%) e com HTC com duração superior a 4 anos (50% vs 34,8%), com fluxometria das artérias uterinas alterada (36,6% vs 18,6%, $p=0,06$). Foram estes critérios que presidiram à indicação para fazer o fármaco, sabendo que se tratava das situações de maior risco, quer pela duração da doença, quer pela presença de co-morbilidades.

No grupo que fez Aspirina verificou-se um número de casos com PE ligeiramente superior (39,5% vs 32,1%), mais partos com menos de 34s (18,6% vs 13,2%), mais situações de RCF (34,9% vs 22,6%) mas menor número de casos com parto em idade inferior a 37s (65,1% vs 75,5%). Apesar de serem os casos mais graves, só 40% teve pré-eclâmpsia e apenas 19% teve pré-eclâmpsia precoce. Nenhum destes valores teve significado estatístico, fator atribuível provavelmente à dimensão da amostra (Quadro 5.3.5).

Quadro 5.3.5 – Resultados relativos ao uso de Aspirina

	Aspirina sim 43 (44,8%) n (%)	Aspirina não 53 (55,2%) n (%)	p
Idade	34,1 /DP5,5	34,6/DP5,1	0,629
Paridade nulíparas	16 (37,2)	18 (34)	0,741
PAM 1º T	98,92	98,30	0,476
Diabetes	14 (32,6)	11 (20,8)	0,190
HTC >4A	18 (50,0)	16 (34,8)	0,165
Fluxometria art.ut.	15 (36,6)	8 (18,6)	0,06
Complicações hipert.	27 (62,8)	28 (52,8)	0,327
PE	17 (39,5)	17 (32,1)	0,447
RCF	15 (34,9)	12 (22,6)	0,185
Parto <34s	8 (18,6)	7 (13,2)	0,469
Parto <37s	28 (65,1%)	40 (75,5%)	0,267
Cesariana	24 (55,8%)	25 (47,2%)	0,399

Após análise multivariada encontraram-se como fatores que influenciaram estatisticamente o risco de pré-eclâmpsia sobreposta, a PIGf (Med 27,9 vs 35,4; aRR 1,053; IC 95% 1,003-1,106); a PAM normal tem uma redução de risco de PE sobreposta de 10% (Med 104,6 vs 95,35; aRR 1,249; IC 95% 1,134 -1,476); a fluxometria das artérias uterinas (52% vs 8,1%; aRR 6,1; IC95% 2,1-12,36); o aumento ponderal no 1º trimestre (Med 3,8 vs 1,3; aRR 1,432; IC 95% 1,003- 1,106) (Quadro 5.3.6).

Quadro 5.3.6. Dados da coorte com Hipertensão Crônica. Análise multivariada

Modelo com PIGF

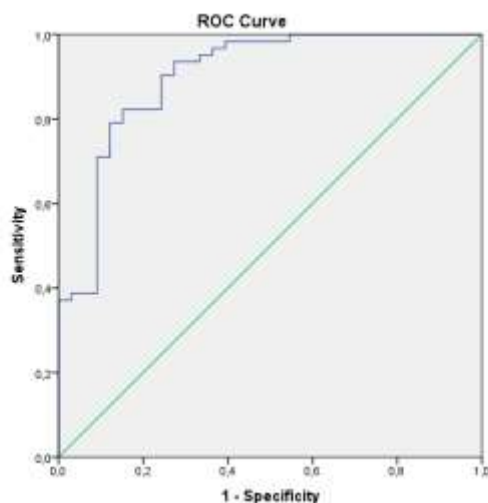
Variáveis	P	RR ajustado	IC 95%
PIGf	,039	1,053	1,003-1,106
PA Média	,000	1,249	1,134-1,476
Fluxom uterinas	,007	6,1	2,107-12,36
Aum. Ponderal 16s	,002	1,432	1,055-1,944

Sensibilidade – 72,7%

Especificidade – 93,5%

Estas variáveis permitiram a construção de um modelo preditivo com uma sensibilidade de 73% e uma especificidade de 94% e com uma área sob curva ROC de 0,901 (IC 95%: 0,833-0.969) (Figura 5.3.2)

Figura 5.3.2. Modelo preditivo de pré-eclâmpsia



Area	p	IC
.901	.000	.833-.969

A associação da PIGf ao modelo permitiu melhorar a sensibilidade e a especificidade que seriam de 66,7% e de 91% respectivamente sem PIGf (Quadro 5.3.7).

Quadro 5.3.7 – Análise multivariada . Análise de regressão logística para avaliar um modelo preditivo de risco de Pré-eclâmpsia (Modelo sem PIGf).

Variáveis	P	RR ajustado	IC 95%
PA Média	,000	1,242	1,120-1,376
Fluxom uterinas	,001	7,262	3,442- 13,135
Aum. Ponderal 16s	,015	1,361	1,061 – 1,746

Sensibilidade – 66,7%

Especificidade – 91,9%

5.3.2- Coorte com diabetes gestacional

Quanto aos resultados da coorte de Diabetes, houve 22% de casos de pré-eclâmpsia (Tabela 5). Através de análise univariada encontram-se como fatores com significância para esta ocorrência, o aumento da idade materna (36,8 vs 33,2 p=0,01), o diagnóstico de diabetes gestacional surgido logo no 1º trimestre (60% vs 49%; p=0,037), a multiparidade (75% vs 46%; p=0,026) e a pressão arterial média elevada no 2º trimestre (97,1 vs 81,7; p <0,001). A obesidade (50% vs 28%; p=0,06) e os antecedentes de diabetes gestacional em gestação anterior (40% vs 12,5%; p=0,05) atingem apenas os limites da significância.

A idade gestacional do parto foi mais precoce nas situações de pré-eclâmpsia (60% vs 17%; p=0,002), com uma idade gestacional média no parto neste grupo de 35 semanas e houve mais recém-nascidos LIG (50% vs 17%; p=0,017).

A mediana da PIGf foi mais baixa nos casos de pré-eclâmpsia (26,4 vs 34,8; p=0,039) e a mediana da PAPP-A teve valores mais baixos nos casos de pré-eclâmpsia, com valores próximos da significância (0,807 vs 1,20; p=0,079) (Quadro 5.3.8).

Quadro 5.3.6 – Dados da coorte com Diabetes Gestacional. Análise univariada

	Pré-eclâmpsia n=20 (21%)	S/PE n=72 (79%)	RR ajustado (IC95%)	p
Idade				
Média /DP	36,8/4,6	33,15/5,3	1,146 (1,032-1,172)	0,01
Mín-Máx	29-48	19-49		
≥35 A	14 (70,0)	29 (40,3)	3,46 (1,19-10,04)	0,02
IMC				
Média/DP	29,76/5,7	27,56/6,6		0,18
Mín-Máx	23-46	18-47		
Obesidade	10 (50,0)	20 (27,8)	-	0,06
Paridade				
Nuliparidade	5 (25,0)	39 (54,2)		
Multiparidade	15 (75,0)	33 (45,8)	3,545 (1,16-10,79)	0,026
Hist. fam	12(60,0)	28 (38,9)	-	0,14
Etnia				
Melanodérmica	6 (30,0)	15 (20,8)		
Leucodérmica	12 (60,0)	50 (69,4)	-	0,63
outra	2 (10,0)	7 (9,8)		
Ant diabetes grav ant	8 (40,0)	9 (12,5)	-	0,05
D. Gestacional				
1ºT	12 (60,0)	35 (48,6)		0,037
2ºT	8 (40,0)	37 (51,4)		
Terapêutica				
ADorais/Insulina	9 (45,0)	44 (61,1)	-	0,20
Aum. Pond final				
Médio/DP	6,3/4,9	7,29/6,1		0,515
Mín-Máx	-5-20	-8-23	-	
PAM 12s				
Médio/DP	97,08/10,01	81,69/8,6	1,23 (1,124-1,347)	<0,001
Mín-Máx	67-109	62-103		
RCF	10 (50%)	12(16,7%)	5,0 (1,709-14,628)	0.003
Parto				
Vaginal	8 (40,0)	45 (62,5)		
Cesariana	12 (60,0)	27 (37,5)	-	0,153
IG Parto				
Médio/DP	35,3/3,62	37,75/2,1	0,741 (0,613-0,895)	0,002
Mín-Máx	27-40	28-40		
<37s	12 (60,0)	12 (16,7)	0,133 (0,045-0,396)	<0,001
<34s	6 (30,0)	5 (6,9)		
Peso RN				
Médio/DP	2404,45/1051	3064,75/650	0,999 (0,998-1,000)	0,002
Mín-Máx	755-4735	905-4850		
LIG	10 (50,0)	12 (16,7)	2,445 (1,171-5,104)	0,017

	AIG GIG	8 (40,0) 2 (10,0)	55 (76,4) 5 (6,9)		
PIGf	Médio/DP Mín-Máx	26,392/9,6 8,8-48,2	34,81/17,39 10,2-110,3	0,948 (0,901-0,997)	0,039
PAPP-A/Mom	Médio/DP Mín-Máx	0,807/0,44 0,33-2,01	1,20/0,811 0,34-2,82	–	0,079

A análise multivariada permitiu encontrar como fatores com significado estatístico apenas a idade materna (a RR 1,206; IC 1,032-1,410) e a pressão arterial média do 2º trimestre (a RR 1,233; IC 1,119-1,359). Este modelo tem uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 75%. A associação da PIGf ao modelo não permitiu considerá-la nesta amostra como um fator que lhe possa acrescentar maior validade, já que se mantém a sensibilidade mas a especificidade é muito baixa (15%) (Quadro 5.3.7).

Quadro 5.3.7. Dados da coorte com Diabetes Gestacional. Análise Multivariada

Modelo sem PIGf

Variáveis	P	RR ajustado	IC 95%
Idade	,018	1,206	1,032 - 1,410
PAM 2º T	,000	1,233	1,119 – 1,359

Sensibilidade - 95,3% ; Especificidade – 75%

Modelo com PIGf

Variáveis	P	RR ajustado	IC 95%
Idade	,014	1,143	1,028 - 1,271
PIGf	,041	0,948	0,901 – 0,998

Sensibilidade – 95,8% ; Especificidade – 15%

5.3.3- Coorte sem patologia

A análise dos resultados mostra que neste grupo a taxa de pré-eclâmpsia foi de 1,4% (n=3) e de complicações hipertensivas de 9,2% (n=20). Dado o baixo número de pré-eclâmpsias foi usado para análise o diagnóstico final de complicações hipertensivas.

Para a avaliação dos fatores que pudessem estar implicados no diagnóstico final foi utilizada para análise das variáveis numéricas o teste T para 2 amostras independentes; para análise das variáveis nominais ou intercalares foram usados testes não paramétricos.

Os resultados do teste T mostram que em relação à idade materna não se verificaram diferenças com significado estatístico entre as médias no grupo com complicações hipertensivas e sem complicações (30,93 vs 28,57, $p=0,086$), nem em relação ao IMC (24,54 vs 24,22, $p=0,798$), o mesmo sucedendo no IP médio das artérias uterinas entre as 11 e 13s+6d (1,73 vs 1,73, $p=0,987$), PAPP-A (0,97 vs 1,11, $p=0,397$), PIGf (31,02 vs 35,87, $p=0,153$), PAM (90,21 vs 86,3, $p=0,219$) e a IG no parto foi mais baixa no grupo com complicações hipertensivas (37,3 vs 39,2, $p < 0,001$) (Quadro 5.3.8).

Quadro 5.3.8 – Análise da coorte sem patologia prévia

Variável	Com complicações Hipertensivas (n=20 – 9,2%)	Sem complicações Hipertensivas (n=196 – 90,8%)	p
Idade	30,9 (DP 5,8)	28,6 (DP 5,0)	0,086
IMC	24,5 (DP 5,3)	24,2 (5,1)	0,798
Paridade			
Nulíparas	8 (40%)	102 (52%)	0,305
Múltiparas	12 (60%)	94 (48%)	
Etnia			0,607*
Caucasiana	18 (90%)	167 (85,2%)	
Africana	1 (5%)	23 (11,7%)	
Outra	1 (5%)	6 (3,1%)	
Antec. Familiares	1 (5%)	7 (3,6%)	0,964*
Ht Gest / grav. Ant.	5 (45,5%)	10 (12,7%)	0,017
IP médio uterinas	1,73 (DP 0,5)	1,73 (DP 1,6)	0,987
PAM	90,21 (DP 13,3)	86,3 (DP 8,2)	0,219
RCF	8 (40%)	12 (60%)	<0,001
PPT			<0,001*
<34s	2 (10%)	0 (0%)	
<37s	3 (15%)	6 (3,1%)	
Baixo peso (<2500g)	8 (40%)	2 (1%)	<0,001*
Tipo de parto			0,449
Vaginal	13(65%)	143 (73%)	
cesariana	7 (35%)	53 (27%)	
IG parto	37,3 (DP 2,9)	39,2 (DP 1,1)	<0,001
PAPP-A	0,97 (DP 0,69)	1,11 (DP 0,71)	0,397
PIGF	31,02 (DP 13,39)	35,87 (DP 19,56)	0,153

***Teste exato de Fisher**

IMC- índice de massa corporal; Ht gest- hipertensão gestacional; IP-índice de pulsatilidade;PAM-pressão arterial média; RCF- restrição do crescimento fetal; PPT- parto pré-termo; IG-idade gestacional

Na análise das variáveis nominais, verifica-se que o passado de doença hipertensiva em gestação anterior influencia os resultados da situação atual, com mais casos com complicações hipertensivas ($p=0,017$), o mesmo não sucedendo em relação aos antecedentes familiares de doença hipertensiva ($p=0,964$). Em relação à etnia de origem, não houve associação a complicação hipertensiva ($p= 0,607$); a paridade também não mostrou diferenças entre os grupos ($p=0,305$). Em relação às consequências da doença atual sobre os resultados da gravidez e parto, verifica-se que existe associação a parto pré-termo ($p <0,001$), a restrição do crescimento fetal ($p <0,001$) e a baixo peso ao nascimento ($p <0,001$), não se verificando diferenças em relação ao tipo de parto (vaginal 65% vs cesariana 35%, $p=0,449$).

Discussão

Sabendo que a hipertensão e a diabetes têm como fatores associados a idade, a obesidade e a etnia negra, era esperado que na análise comparativa entre estes grupos e o grupo sem patologia, houvesse diferenças em relação a dados demográficos e antropométricos, o que se veio a verificar. A maior representação de múltiparas está associada ao facto de as mulheres com patologia terem idade superior.

Nos grupos de diabéticas e hipertensas existe envio precoce à consulta de Nutrição para correção alimentar. Pela ação positiva da consulta de Nutrição nestes dois grupos, verificou-se que o aumento ponderal final foi superior no grupo sem patologia, quando nos outros 2 grupos havia mais grávidas obesas; a macrosomia, complicação frequente na diabetes, teve percentagem semelhante à do grupo sem patologia.

Na coorte de hipertensas crónicas a PAM entre as 11-13s foi superior, refletindo a doença de base. A idade gestacional no parto foi influenciada pela existência de patologias (hipertensão e diabetes), originando um maior risco de parto pré-term nestes casos, comparativamente ao grupo em que não houve patologia.

As proteínas placentares PIGF e PAPP-A apresentam nas coortes de hipertensas e diabéticas valores mais baixos que na coorte sem patologia, atingindo a diferença de médias individualmente entre cada coorte com e sem patologia significado estatístico; contudo, na análise global das 3 coortes, apenas as diferenças em relação aos valores de doseamento da PAPP-A têm significado estatístico.

A análise separada de cada uma das coortes em relação ao resultado final – agravamento hipertensivo e pré-eclâmpsia, foi iniciada na coorte de hipertensas crônicas. Nesta coorte, os parâmetros antropométricos, a idade e a etnia não contribuíram significativamente para o diagnóstico final, o que vem sendo concluído. A explicação pode residir no facto de estes fatores estarem presentes em muitos casos e sendo fatores associados à patologia de base, não constituíram fator acrescido para complicação. Contudo, algumas modificações no primeiro trimestre: a pressão arterial média mais elevada, alterações na fluxometria das artérias uterinas, redução significativa da PIGf, foram fatores encontrados com significado estatístico para a ocorrência de pré-eclâmpsia, que ocorreu em 35% dos casos. Sendo estes fatores considerados ou associados a tradução clínica de uma deficiente placentação, podem ser fatores a ter em conta num rastreio precoce das situações com esta patologia de base, em que é importante ter fatores preditivos de complicações.

A história familiar não mostrou nesta amostra ter significado; contudo, o aumento ponderal excessivo no 1º trimestre e a dislipidémia tiveram uma presença mais frequente no grupo com patologia, evidenciando o papel de características maternas para o desenvolvimento do quadro de pré-eclâmpsia. Como seria de esperar, perante o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, há um aumento das situações de parto pré-termo precoce (35 semanas foi a idade gestacional média do parto) de restrição de crescimento fetal, e de recém-nascidos leves para a idade gestacional evidenciando o resultado da hipóxia placentar, que se traduz em insuficiência do seu funcionamento. A terapêutica com Aspirina esteve associada a menor taxa de pré-eclâmpsia num grupo que tinha maior risco para esta ocorrência e a diferença em relação à necessidade de interromper a gravidez antes das 34 semanas verificou-se que era percentualmente superior, mas sem significância. Tal como descrito em outros trabalhos, a terapêutica com Aspirina não está associada a redução de risco de restrição do crescimento fetal.

Para determinar de entre todos os fatores de risco, aqueles com significativo contributo para o diagnóstico final, foi utilizado o modelo de regressão logística, que encontrou como fatores: a PlGF, a fluxometria das artérias uterinas com IP médio elevados e a pressão arterial média no 1º trimestre. Estes fatores permitiram um modelo de risco de pré-eclâmpsia com uma sensibilidade de 73% e especificidade de 94%. A associação da PlGF ao modelo melhorou quer a sensibilidade, quer a especificidade (tabela 4 e quadro 3). A PAPP-A não teve qualquer contributo na construção do modelo.

Na coorte de diabetes gestacional verificou-se uma prevalência de pré-eclâmpsia de 22%, tendo sido encontrados como fatores com associação a esta patologia na análise univariada a idade materna, a obesidade, a multiparidade, o diagnóstico de diabetes gestacional no 1º trimestre da gravidez e a pressão arterial média (PAM) no 2º trimestre. A PlGF nestes casos é mais baixa do que nas situações em que não surge pré-eclâmpsia, atingindo esta redução níveis de significância ($p=0,039$); a PAPP-A também tem valores mais baixos, embora não atinja os limites da significância ($p=0,079$). Há correspondência entre estes fatores e os fatores de risco habitualmente encontrados para a diabetes gestacional (idade materna, obesidade e paridade). A associação a pré-eclâmpsia tem também alguns destes fatores de risco (idade e obesidade), mas podem aqui associar-se os fatores indicativos de alterações placentares (PAPP-A mais baixo, PlGF mais baixa); não se verificou alteração na fluxometria das artérias uterinas logo no 1º trimestre, nem na PAM no 1º trimestre que estiveram contudo mais elevadas no 2º trimestre nos casos com pré-eclâmpsia. Os fatores encontrados no modelo de regressão logística para o diagnóstico final foram a idade materna e a PAM, ambas com um risco relativo de 1,2. Este modelo tem uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 75%. A associação da PlGF ao modelo não permitiu considerá-la nesta amostra como um fator que lhe possa acrescentar maior validade, já que se mantém a sensibilidade mas a especificidade fica muito reduzida (15%) (tabela 6).

Na coorte sem patologia inicial (217 casos) houve 1,4% de prevalência de pré-eclâmpsia, o que está de acordo com os dados da literatura em geral, na gravidez de baixo risco; devido ao número reduzido de casos, foi feita a análise dos fatores de risco para complicações hipertensivas, considerando neste âmbito o aparecimento de hipertensão

gestacional e /ou restrição do crescimento fetal. Estes casos perfizeram um total de 9,2% (n=20).

O diagnóstico final de complicações hipertensivas esteve associado ao passado de hipertensão em gestação anterior, não havendo associação nesta amostra numérica a fatores como a fluxometria das artérias uterinas no 1º trimestre ou a pressão arterial média, considerando-se que para avaliar estes testes em populações de baixo risco teria de haver representações muito superiores.

Verifica-se que no doseamento das proteínas placentares, há uma redução da concentração média da PIGF e PAPP-A no grupo com complicações hipertensivas, mas sem significado estatístico.

No grupo com complicações hipertensivas, o parto ocorreu em média às 37 semanas, duas semanas mais cedo do que no grupo sem complicações e o peso médio do recém-nascido, a presença de restrição de crescimento fetal foram significativamente mais frequentes no grupo em que houve complicações.

Com estes resultados e apesar de se verificar que o doseamento das proteínas placentares pode ter correspondência com a patologia final neste grupo, seria necessária uma amostra com muito maiores dimensões para confirmar esta hipótese.

Fica contudo demonstrado que, nas situações de maior risco por doença materna, a elaboração de um modelo de risco preditivo deve associar o doseamento da PIGf. Com estas amostras não foi possível encontrar significado entre a associação da PAPP-A e o diagnóstico final de complicações hipertensivas nos 3 grupos; verifica-se apenas que as concentrações médias são inferiores nos grupos em que há patologia e também, em cada grupo, são inferiores os valores das médias nos grupos em que houve complicações.

Nota final: Este estudo foi possível pela cedência a título gracioso dos reagentes para o marcador angiogénico do 1º trimestre do representante em Portugal do laboratório Brahams, a FARDIOTOP, que muito agradecemos.

Capítulo 6.

Discussão

Não existem estudos na população portuguesa sobre fatores de risco para complicações hipertensivas nas gestantes com hipertensão prévia ou com hipertensão associada a diabetes gestacional. Sabendo-se hoje da importância do seu conhecimento na gênese da patologia hipertensiva na gravidez, nos três trabalhos apresentados e com dados colhidos em amostras da população portuguesa ou residente em Portugal tratada num centro terciário, procuraram estabelecer-se os fatores implicados no agravamento hipertensivo em duas das patologias com maior morbidade na gravidez: a hipertensão e a diabetes.

Nos dois primeiros trabalhos, retrospectivos, foram analisados apenas os fatores da história clínica, os dados antropométricos e demográficos, assim como dados da evolução da vigilância que podem traduzir a evolução da situação clínica, como a pressão arterial média e a fluxometria das artérias uterinas.

Verificou-se no 1º trabalho, através da análise global da amostra que os fatores de risco para pré-eclâmpsia encontrados num modelo de regressão logística foram a nuliparidade, a fluxometria das artérias uterinas no 2º trimestre com IP superior ao P95, a existência de hipertensão gestacional e a restrição do crescimento fetal. Neste trabalho, pelo espaço temporal em que foi realizado, foi apenas incluída a fluxometria das artérias uterinas entre as 20-22 semanas.

A idade materna, a duração da hipertensão superior a 4 anos, a patologia renal pré-existente e a restrição de crescimento fetal foram fatores de risco implicados no diagnóstico de pré-eclâmpsia sobreposta na análise multivariada.

De salientar que a obesidade não teve significado neste estudo, sendo para isso dada a explicação de esta população ter um índice de massa corporal elevado nas 3 coortes, próximo da obesidade; a etnia negra teve maior prevalência no grupo com hipertensão crónica e no grupo com pré-eclâmpsia sobreposta e será apenas por insuficiência de dimensão da amostra que não foi confirmado na análise multivariada.

A hipertensão gestacional trouxe maiores complicações maternas e perinatais, quando comparada com a pré-eclâmpsia sobreposta e com a hipertensão controlada. Contudo, foi nos casos de pré-eclâmpsia sobreposta com hipertensão não controlada que surgiram os casos de restrição do crescimento fetal precoce e grave com morte fetal ante-parto.

A insulino-resistência é um fenómeno normal na gravidez, devido à produção de algumas hormonas placentares: lactogénio placentar, hormona de crescimento, estrogénios, progesterona e cortisol; está também implicada na origem da hipertensão gestacional nas mulheres com diabetes gestacional, variando a taxa de pré-eclâmpsia de acordo com o grau de insulino-resistência, o índice de massa corporal pré-concepcional e com o grau de intolerância aos hidratos de carbono.

No 2º estudo, procurou avaliar-se a ocorrência de complicações hipertensivas em duas amostras de grávidas com diabetes gestacional, com e sem hipertensão. Estudos semelhantes são mais frequentes em grávidas com diabetes prévia à gravidez e hipertensão prévia.

A avaliação dos resultados mostrou que as características maternas implicadas nas duas patologias: idade materna avançada, obesidade, multiparidade e etnia negra, foram neste estudo os fatores de risco encontrados para o risco de pré-eclâmpsia no grupo com associação de hipertensão crónica à diabetes gestacional, traduzindo um agravamento da patologia hipertensiva, com maior taxa de prematuridade e de recém-nascidos leves para a idade gestacional, com aumento da taxa de cesarianas no grupo com as 2 patologias associadas.

No 3º estudo associaram-se na identificação de possíveis marcadores de risco para pré-eclâmpsia a PIGF e a PAPP-A doseadas entre as 11 e 13s+6d. Este foi um estudo prospetivo com 3 coortes: a primeira com hipertensão crónica, a segunda com diabetes gestacional e a terceira sem nenhuma destas patologias. O objetivo foi avaliar se os dois novos marcadores introduzidos, associados aos fatores de risco encontrados nos anteriores trabalhos poderiam acrescentar maior capacidade preditiva do risco de hipertensão ou agravamento hipertensivo.

As duas proteínas placentares (PIGF e PAPP-A) doseadas nestas amostras apresentaram valores médios inferiores nas populações de risco, quando comparados com o grupo sem risco. Na análise individual de cada coorte verificou-se que o doseamento apresentava valores inferiores na coorte com pré-eclâmpsia ou com complicações hipertensivas, quando comparado com o grupo em que não havia patologia.

Na coorte com hipertensão crônica, após a realização de regressão logística para encontrar os fatores significativos para a predição dos casos com pré-eclâmpsia, a PIGF associada à pressão arterial média no 1º trimestre, à fluxometria das artérias uterinas realizada entre as 11-13s+6d com IP superior ao P₉₅ e ao aumento de peso no 1º trimestre da gestação, foram os fatores encontrados para um possível modelo preditivo nesta população, com uma sensibilidade de 73% e especificidade de 94%. Verificou-se também que a associação da PIGf aumenta quer a sensibilidade, quer a especificidade do modelo. A PAPP-A não demonstrou ter valor preditivo nesta amostra.

Quando se avaliou a diabetes gestacional, que teve uma prevalência de pré-eclâmpsia na amostra de 21%, verificou-se que na análise de regressão apenas a idade materna e a pressão arterial média no 2º trimestre foram preditores de pré-eclâmpsia; embora a PIGF tenha significância como marcador isolado, quando associado ao modelo reduz a sua especificidade; a PAPP-A também não contribuiu nesta coorte para a sua identificação como fator preditivo.

Os tamanhos das amostras reduziram a possibilidade de melhorar a avaliação, sobretudo na gravidez de baixo risco, onde estes marcadores também têm valores mais baixos na coorte com patologia hipertensiva, mas sem significado estatístico.

O valor da PAPP-A tem-se apresentado em diferentes estudos com resultados diferentes enquanto marcador, seja de pré-eclâmpsia, seja de restrição do crescimento fetal. Pode haver diferenças nas populações estudadas, mantendo-se o seu papel como marcador de aneuploidias e com algum interesse na avaliação preditiva de pré-eclâmpsia, também neste estudo, já que nas três coortes se apresentou com valores mais baixos nas situações de patologia, revelando algum significado, que eventualmente poderá ser demonstrado em amostras numericamente superiores.

No primeiro trimestre o interesse em encontrar marcadores mantém-se, essencialmente para uma avaliação e monitorização diferente da gravidez, nos casos de risco.

Outros estudos sobre marcadores do 2º e 3º trimestre revelaram-se com algum interesse no diagnóstico de pré-eclâmpsia tardia, devendo salientar-se aqui a relação sFlt-1/PIGf e a endoglina, cujos doseamentos no 3º trimestre podem, em alguns estudos, sobretudo se

realizados próximo das 30 semanas, ser suscetíveis de prever numa antecipação temporal de 5 semanas o aparecimento dos sinais e sintomas clínicos da doença^{160,161}.

Teria tido muito interesse em associar à PlGF a relação sFlt-1/PlGF, mas as dificuldades percebidas relacionadas com a instabilidade em relação ao futuro da instituição onde os estudos foram feitos e que ocorreram no momento do desenho do 3º estudo, impediram a sua realização, bem como o seu alargamento a outras instituições, como estava previamente pensado.

De momento, os avanços na investigação de fármacos que possam ser capazes de reduzir a progressão da pré-eclâmpsia, de que é possível destacar para já a pravastatina, com trabalhos em curso em humanos já com resultados positivos, podem, com o apoio dos marcadores tardios, definir outras estratégias terapêuticas¹⁶⁸.

Sabe-se hoje que quer a pré-eclâmpsia, quer a hipertensão gestacional e a diabetes gestacional constituem indicadores de risco futuro de doença cardiovascular e de síndrome metabólica¹⁶⁶. Daí que a história reprodutiva de uma mulher deva ser sempre identificada na sua história clínica, para que medidas de aconselhamento dietético, de estilos de vida, ou medidas terapêuticas possam ser pensadas com vista a reduzir riscos de complicações cardiovasculares na sua vida futura.

Se é consensual que a gravidez com patologia hipertensiva é fator de risco para agravamento durante a gravidez, prematuridade e restrição do crescimento fetal, dependendo esta situação da extensão da lesão placentar e da existência de fatores predisponentes, e que a avaliação no primeiro trimestre é crucial, ainda estamos longe de uma atitude consensual sobre o que fazer para o diagnóstico. Se para uns e em algumas populações ficou bem claro o papel dos marcadores da angiogénese, para outros, nomeadamente nos EUA ainda não há evidência, nos estudos que realizaram, da importância destes marcadores, ao contrário da maior parte dos países europeus que consideram os marcadores uma mais-valia. As possibilidades de rastreio não residem apenas em marcadores, mas numa conjugação entre marcadores e fatores de risco da história pessoal.

A partilha da placenta como local comum de patologias como a pré-eclâmpsia, a restrição do crescimento fetal e alguns casos de parto pré-termo, ou aborto de repetição, fazem da placenta o órgão major e comum a muitas patologias obstétricas que provocam na gravidez situações de enorme morbidade materna e elevada mortalidade perinatal ou sobrevivência com sequelas.

Os próximos anos trarão por certo muitos dados novos, como por exemplo, atitudes terapêuticas, que estão a ser alvo de investigação e mais e melhores explicações sobre esta patologia tão intrigante.

Bibliografia

Bibliografia

- 1- World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre eclampsia and eclampsia. Geneva, 2011.
- 2- World Health Organization. Make Every Mother and Child Count. World Health Report, 2005. World Health Organization: Geneva, 2005
- 3- Hypertension in pregnancy. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *Obstetrics and Gynecol* 2013; **122**:1122-31.
- 4- Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; **180**: 499– 506
- 5- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004; **350**: 672–683
- 6- Gilbert J S, Ryan M J, LaMarca B B, Sedeek M, Murphy R, Granger J P. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; **294**: H541–H550,
- 7- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003; **111**: 649–658.
- 8- Roberts J. M., Catov J. M. Preeclampsia More Than 1 Disease: Or Is It? *Hypertension* 2008, **51**:989-990.
- 9- Gifford RW, August PA, Cunningham G, Green LA, Lindheimer MD, McNellis D, Roberts JM, Sibai BM, Taler SJ. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; **183**: S1–S22
- 10- Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Dadelszen P. SOGC Clinical Practice Guideline. Diagnosis, Evaluation and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: executive summary. *J. Obst. Gynecol Can* 2014; **36**(5):416-438.
- 11- Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **200**:481.e1-481.e7.
- 12- Steegers EAP, Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010; **376**: 631–44
- 13- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; **142**(2):159–67
- 14- Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; **155**(3): 501–9
- 15- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; **102**: 181–92.
- 16- Belghiti J, Kayem G, Tsatsaris V, et al. Benefits and risks of expectant management of severe preeclampsia at less than 26 weeks gestation: the impact of gestational age and severe fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **205**:465.e1-6.
- 17- Schneider S, Freerksen N, Maul H, Silke R, Fischer B, Hoeft B. Risk groups and maternal-neonatal complications of preeclampsia – Current results from the national German Perinatal Quality Registry. *J. Perinat. Med* (2011); **39**:257–265.
- 18- Bramham K, Briley AL, Seed P, et al. Adverse maternal and perinatal outcomes in women with previous preeclampsia: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **204**:512.e1-9
- 19- Roberts J.M., Versen-Hoeynck F. Von. Maternal Fetal/Placental Interactions and Abnormal Pregnancy Outcomes. *Hypertension* 2007, **49**:15-16.

- 20- Villar J. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* .2006; **194**: 921–31
- 21- Sibai BM, Koch MA, Freire S, et al. The impact of prior preeclampsia on the risk of superimposed preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes in patients with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **204**:345.e1-6.
- 22- Cunningham FG, Lindheimer M D. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992; **326**:927.
- 23- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; **365**:785-99
- 24- Roberts CL, Ford JB, Algert CS, et al. Population-based trends in pregnancy hypertension and pre-eclampsia: an international comparative study. *BMJ Open* 2011; 1: e000101. doi:10.1136/bmjopen-2011-000101
- 25- Sibai B. Management of chronic hypertension in pregnancy. *Obstet and Gynecology* 2002; **100**(2):369-77.
- 26- Arngrimsson R, Bjornsson H, Geirsson RT. Analysis of different inheritance patterns in preeclampsia/eclampsia syndrome. *Hypertens Pregnancy* 1995; **14**: 27–38.
- 27- Caughey A, Stotland N, Washington A, Escobar G. Maternal ethnicity, paternal ethnicity and parental ethnic discordance: predictors of pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* .2005; **106**(1): 156-61.
- 28- Liu S, Joseph KS, Liston RM, Bartholomew S, Walker M, Leo'n JA, Kirby R, Sauve R, Kramer MS. Incidence, Risk Factors, and Associated Complications of Eclampsia. *Obstet Gynecol* 2011; **118**:987–94
- 29- Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcântara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalência, Conhecimento, Tratamento e Controlo da Hipertensão em Portugal. Estudo PAP [2]. *Rev Port Cardiol* 2007; **26** (1): 21-39. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *Journal of Hypertension*: September 2005 - Volume 23 - Issue 9 - p 1661-1666
- 30- Polónia J, Martins L, Pinto F, Nazaré J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHYSA study. *J Hypertens*. 2014 Jun; **32**(6):1211-21. doi: 10.1097/HJH.0000000000000162
- 31- Silva D, Matos A, Magalhães T, Martins V, Ricardo L, Almeida H. Prevalência de hipertensão arterial em adolescentes portuguesas da cidade de Lisboa. *Rev Port Cardiol*. 2012; **31**(12):789---794
- 32- Póvoa A M, Costa F, Rodrigues T, Patrício B, Cardoso F. Prevalence of Hypertension During Pregnancy in Portugal. *Hypertension in Pregnancy* 2008; **27**(3):279-284
- 33- Page EW. The relation between hydatid moles, relative ischemia of the gravid uterus, and the placental origin of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1939; **37**: 291–293
- 34- Roberts JM, Redman CWG. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *The Lancet* 1993; **341**:1447-52.
- 35- Redman CWG, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy? *Am. J. Obstet. Gynecol* 1999; **180**: 499-506.
- 36- Davidson JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi A, Quaggin S, Dechend R, Luft F. New aspects of pathophysiology of Preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**:2440-48.
- 37- Thorp JA, Walsh SW, Brath PC. Low-dose aspirin inhibits thromboxane, but not prostacyclin, production by human placental arteries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1988; **159**:1381–4
- 38- Magnini LE, Villar J, Khan KS. Mapping the theories of preeclampsia: the need for systematic reviews of mechanisms of the disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; **194**: 317-21
- 39- Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; **93**:1049–59.

- 40- Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; **98**: 648–55
- 41- North R, McCowan LME, Dekker G, Poston L, Chan EHY, Stewart AW, Black MA, Taylor RS, Walker JJ, Baker PN, Kenny LC. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ* 2011; **342**:d1875.
- 42- Barton J, Sibai B. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology* 2008; **112**:359–72
- 43- Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen K, Smith GD, Romunstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2007; doi:10.1136/bmj.39366.416817.BE
- 44- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; **330**:565–7
- 45- Yanit KE, Snowden JM, Cheng YW, et al. The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes on pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **207**:333.e1-6.
- 46- Cnossen JS, Vollebregt KC, Vrieze N, Riet G, Mol BWJ, Franx A, Khan KS, Post AM. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; **336**:1117-20.
- 47- Diaz SH, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ* 2009; **338**:b2255
- 48- Sibai B.M, Caritis S., Hauth J., Lindheimer M., VanDorsten J.P., MacPherson C. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**182**: 364-369
- 49- Catov J.M., Ness R.B., Kip K.E., Olsen J., Risk of early or severe pre-eclampsia related to pre-existing conditions. *Int J Epidemiol* 2007; **36**:412-419
- 50- Bodnar L.M, Ness R.B, Markovic N., Roberts J.M. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Ann Epidemiol* 2005; **15**:475-482
- 51- Redman C.W.G, Immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1991; **15**: 257-262
- 52- England L, Zhan J. Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review. *Front Biosci* 2007; **12**:2471-83.
- 53- Crandon AJ, Isherwood DM. Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia. *Lancet* 1979; **1**: 1356.
- 54- Masotti G, Galanti G, Poggesi L, Abbate R, Neri Sernerri GG. Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. *Lancet* 1979; **2**:1213–7.
- 55- Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of Preeclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1985; **1**:840-842.
- 56- Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; **369**:1791-98
- 57- Schiff E, Barkai G, Ben-Baruch G, Maschiach S. Low dose Aspirin does not influence the clinical course of women with mild pregnancy-induced hypertension. *Obstetrics and Gynecology* 1990; **76**: 742-744.
- 58- Uzan S, Beaufils M, Breart G, Bazin B, Capitan C, Paris J. Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirine: findings of the EPREDA trial. *Lancet* 1991; **337**:1427-1430
- 59- Italian study of Aspirin in pregnancy. Low dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1993; **341**:396-400.
- 60- Vinikka L, Hartikainen-Sorri A, Lumme R, Hhlesmaa V, Ylikorkala O. Low dose of Aspirine in Hypertensive Pregnant Women: effect on pregnancy outcome and prostacyclin-thromboxane balance in mother and newborn. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993; **100**:809-15

- 61- Hauth J, Goldenberg R, Parker R, Philips J, Cooper RL; DuBard M, Cutter GR. Low dose therapy to prevent preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993; **168**(4):1083-93
- 62- Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, Paul RH, Romero R, Witter F, Rosen M, Depp R,. Prevention of Preeclampsia with low- dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *The New England Journal of Medicine* 1993; **329**:1213-18.
- 63- CLASP: A randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; **343**:619-29.
- 64- Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Mojon A, Alonso I, Silva I, et al. Administration time-dependent effects of aspirin in women at differing risk for preeclampsia. *Hypertension* 1999; **34**:1016–23
- 65- Bujold E, Stephanie R, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC. Prevention of preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction with Aspirine started early in pregnancy. A Meta- analysis. *Obstetrics and Gynecology* 2010; **116**(2):402-14
- 66- Benigni A, Gregorini G, Frusca T, Chiabrando C, Ballerini S, Valcamonico A, Orisio S, Piccinelli A, Pinciroli V, Fanelli R, Gastaldi A, Remizzi G. Effect of low dose Aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *The New England Journal of Medicine* 1989; **32**:357-362
- 67- Sibai BM, Mirro R, Chesney CM, Leffler C. Low-dose aspirin in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989; **74**:551–7
- 68- Uzan S, Merviel P, Dumont A, Berkane N, Beafils M, Bréart G. Asp: un retour aux sources plutôt qu'un big disappointment. *Gynécol Obstét Fertil* 2000; **28**:359-62
- 69- Barth W. Low dose Aspirin for Preeclampsia – the unresolved question. *The New England Journal of Medicine* 1998; **11**:756-757
- 70- Louden K, Kilby M. Low-dose aspirin: the rationale for preventing pre-eclampsia and intra-uterine growth retardation: a role after CLASP? In: Bonnar J, editor. *Recent Advances in Obstetrics and Gynaecology* 1995. No **19**. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone;
- 71- Davidson JM, Homuth V, Jeyabasan A, Conrad KP, Karumanchi A, Quaggin S, Dechend R, Luft FC . New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J. Am. Soc. Nephrology* 2004; **15**:1440-2448.
- 72- Ohl J, Bettahar- Leguble K, Dellenbach P- Le monoxyde d'azote (NO) peut-il remplacer l'aspirine dans la prevention de la prééclampsie? *Contracept. Fertil. Sex* 1996; **24** (4): 259-61.
- 73- Uzan S, Berkane N, Boulanger H. Le monoxyde d'azote (NO) doit-il remplacer l'aspirine dans la prevention de la prééclampsie? *Contracept. Fertil. Sex* 1996; **24** (4): 262-63.
- 74- Morris N H, Eaton B M, Dekker G. Nitric Oxide , the endothelium, pregnancy and preeclampsia. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996; **103**: 4-15.
- 75- Friedman SA, Lubarsky S, Ahokas RA, Nova A, Sibai B. Preeclampsia and related disorders. *Clinics in perinatology* 1995; **22** (2): 343-55.
- 76- Roberts JM, Hubel CA. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *Lancet* 1999; **354**:788-9.
- 77- Redman CW, Sargent IL. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta* 2009; **30** (Suppl A):S38-42.
- 78- Bucher HC, Cook RJ, Guyatt GH, Lang JD, Cook D, Hatala R, Hunt DL. Effects of dietary Calcium supplementation on blood pressure. *JAMA* 1996; **275** (13):1016-22
- 79- Levine RJ, Hauth JC, Curiet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, DerSimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE, Clemens JD, Cutler JA. Trial of Calcium to prevent preeclampsia. *The New England Journal of Medicine* 1997; **337**(2):69-76
- 80- Poston L, Kelly FJ, Shennan AH. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; **367**:1145-54

- 81- Hofmeyr GJ, Duley L, Atallah A. Dietary calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *BJOG* 2007; **114**:933–943.
- 82- Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno, Pearson, Wapner R J, Varner MW, Thorp JM, Mercer BM, Peaceman AM, Ramin SM, Carpenter MW, Samuels P, Sciscione A, Harper M, Smith WJ, Saade G, Sorokin Y, Anderson GB. Vitamins C and E to Prevent Complications of Pregnancy-Associated Hypertension. *N Engl J Med*.2010; **362**:12
- 83- Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **204**:503.e1-12
- 84- Villar J, Abdel-Aleem, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, Purwar M, Hofmeyr J, Ngoc NN, Campodonico L, Landoulsi S, Carroli G, Lindheimer M. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**:639-49.
- 85- Trumbo PR, Ellwood K. Supplemental Calcium and risk reduction of hypertension, pregnancy induced hypertension and preeclampsia. An evidence-based review by de US Food and Drug Administration. *Nutrition Reviews* 2007; **65**(2):78-87.
- 86- von Dadelszen P, Firoz T, Donnay F, Gordon R, Hofmeyr GJ, Lalani S, et al. Preeclampsia in low and middle income countries—health services lessons learnt from the PRE-EMPT (PRE-eclampsia – Eclampsia Monitoring, Prevention & Treatment) project. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; **34**:917–26.
- 87- Hofmeyr GJ, Beliz JM, von Dadelszen P on behalf of the Calcium and Pre-eclampsia (CAP) Study Group. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG* 2014; **121**:951–957.
- 88- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**:3517-22.
- 89- Shand AW, Nassar N, Von Dadelszen P, et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. *BJOG* 2010; **117**: 1593-8.
- 90- Powe CE, Seely EW, Rana S, et al. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension* 2010; **56**:758-63.
- 91- Xu L, Lee M, Jeyabalan A, Roberts JM. The relationship of hypovitaminosis D and IL-6 in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2014; **210**:149.e1-7.
- 92- Campbell S, Black RS, Lees CL, Armstrong V, Peacock J. Doppler ultrasound of the maternal uterine arteries; disappearance of abnormal waveforms and relation to birth weight and pregnancy outcome. *AOGS* 2000; **79**:631-34.
- 93- Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One stage screening for pregnancy complications by colordoppler assessment of uterine arteries at 23 weeks of gestation. *OG* 2000; **96**:559-64
- 94- Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; **178**:701
- 95- Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery doppler at 11+0 to 13+6 weeks and 21+0 to 24+6 weeks in the prediction of preeclampsia. *USOG* 2008, **32**:138-46.
- 96- Levine R.J., Lam C., Qian C., Yu K. F., Maynard S. E., Sachs B.P., Sibai B., Epstein H. F., Romero R., Thadhani R., Kasumanchi S. A. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia *N Engl J Med* 2006; **355**:99
- 97- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; **350**:672-83.
- 98- Lai J, Syngelaki A, Poon LCY, Nucci M, Nicolaides KH. Maternal serum soluble endoglin at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Fetal Diagnosis Therapy* 2013; **33**:149-55.

- 99- Muttukrishna S, North RA, Morris J, Schellenberg JC, Faylir RS, Asselin J, Ledger N, Groome N, Redman SNG. Serum inhibin A and activin A are elevated prior to the onset of PE. *Journal of Human Reproduction* 2000; **15**(7): 1640-45.
- 100- Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, McMaster MT, Fisher SJ, North RA. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; **188**:177–182.
- 101- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003; **111**:649–658
- 102- Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, Li Z, Yamashita T, Osuga Y, Momoeda M, Kozuma S, Taketani Y. Cytotrophoblasts up-regulate soluble Fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* **145**:4838–4845.
- 103- Verlohren S, Galindo A, Schembach D, Zeisler H, Herraiz I., et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2010; **202**:161.e1-11.
- 104- Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meirilt. First trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of preeclampsia. *Ultrasound Ob Gyn* 2007; **29**:128-34.
- 105- Nicolaidis K, Bindra R, Turan OM, Chefetz I, Sammar M, Meirit, Tal J, Cuckles HS. A novel approach to first trimester screening for early preeclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obst Gyn* 2006; **27**:13-17.
- 106- Giguère Y, Charland M, Bujold E, et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem* 2010; **56**:361.
- 107- Moore Simas TA, Crawford SL, Solitro MJ, et al. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **197**:244.e1-244.e8.
- 108- Poon L. C.Y, Kametas N. A., Maiz N., Akolekar R., Nicolaidis K., H. First-Trimester Prediction of Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Hypertension* 2009; **53**:812-818.
- 109- Lindheimer, Levine. First trimester prediction of early preeclampsia; a possibility at last. *Hypertension* 2009; **53**: 747-48
- 110- Poon LC, Kametas NA, Pandeva I, Valencia C, Nicolaidis KH. Mean arterial pressure at 11(0) to 13(6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2008; **51**:1027–1033.
- 111- Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, de Swiet M, Fletcher G, Jokinen M, Murphy D, Nelson-Piercy C, Osgood V, Robson S, Shennan A, Tuffnell A, Twaddle S, Waugh J. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ.* 2005; **330**(7491):576.
- 112- Poon LCY, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaidis KH. First trimester maternal serum PAPP-A and preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; **33**:23–33
- 113- Lam C., Lim K-H, Karumanchi S. A. Circulating Angiogenic Factors in the Pathogenesis and Prediction of Preeclampsia. *Hypertension* 2005; **46**:1077-108.
- 114- Karumanchi A, Bdolah. Hypoxia and sFlt-1 in preeclampsia: “The Chicken and egg question”. *Endocrinology* 2004; **145**(11):4835-37.
- 115- Osungbade K O, Ige O K. Public Health Perspectives of Preeclampsia in Developing Countries: Implication for Health System Strengthening. *Journal of Pregnancy* (2011), Article ID 481095, doi:10.1155/2011/481095
- 116- National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health. Antenatal Care: routine care for the healthy pregnant woman. Clinical Guideline. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. RCOG Press. London, August 2010.
- 117- Chappell L C, Enye S, Seed P, Briley A L, Poston L, Shennan A H. Hypertension : A Prospective Study Adverse Perinatal Outcomes and Risk Factors for Preeclampsia in Women With Chronic Hypertension: a prospective study. *Hypertension.* 2008; **51**:1002-1009.

- 118- Chobanian AV et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Avaliation and Treatment of High Blood Pressure. National Institute of Health (2004)
- 119- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *Journal of Hypertension* 2013, **31**:1281–1357
- 120- Zetterstrom K, Lindberg B, Haglund B, Hanson U. Maternal complications in women with chronic hypertension: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005; **84**:419-424.
- 121- Roberts JM, Gammili H. Preeclampsia: Recent insights. *Hypertension* 2005; **46**:1243-49
- 122- LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of the hipertension during preeclampsia. *Hypertension* 2008; **51**:982-988.
- 123- Lindheimer MD, Cunnungham G, Roberts JM. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy (2009) (3rd edition) Elsevier. London.
- 124- Gilbert VM, Young AC, Danielsen B. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension, a population based study. *J Reprod Med* 2007; **52**: 1046-51.
- 125- Sibai BM, Koch MA, Freire S, et al. The impact of prior Preeclampsia on the risk of superimposed preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes in patients with chronic Hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **204**:345 e1-6.
- 126- Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; **171**:410-416
- 127- Chapell LC, Enye S, Sred P, Briley AC, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension* 2008; **51**:1002-1009
- 128- Sibai BM, Koch MA, Freire S et al. Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension: are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am Journal Obstet Gynecol* 2008; **199**:268e.1-268 e.9.
- 129- Phyllis A, Helsbeth G, Cook EF, Sison C. A prediction model for superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension during pregnancy. *Am Journal Obstet. Gynecol.* 2004; **191**: 1666-72
- 130- Vanek M, Sheiner A, Levy A, Mazor M. Chronic hypertension and the risk for adverse pregnancy outcome after superimposed pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 2004; **86**:7-11.
- 131- Tuuli MG, Rampersad R, Stamilio D et al. Perinatal outcomes in women with preeclampsia a TheTask Force for the management of arterial hypertension of the superimposed preeclampsia: do they differ? *Am Journal Obstet Gynecol* 2011; **204**:508 e1-7.
- 132- Yanit KE, Snowden JM, Cheng YW, et al. The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes on pregnancy outcomes. *Am Journal Obstet Gynecol* 2012; **207**:333.e1-6.
- 133- Loguercio V, Mattei L, Trappolini M, Festa C, Stoppo M, Napoli A. Hypertension in diabetic pregnancy: impact and long-term outlook. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; **24**:635-51.
- 134- Hiilesmaa V, Suhonen L & Teramo K. Glycemic control is associated with pre-eclampsia but not with pregnancy-induced hypertension in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; **43**: 1534–1539.
- 135- Hennessy G, Helseth G, August P. Renovascular hypertension in pregnancy: Increased incidence of severe preeclampsia. *JASN.* 1997; **8**:316.
- 136- Hypertension in Pregnancy. The management of hypertensive disorders in pregnancy. National Institute for Helth and Clinical Excellence (NICE guidelines 107). August 2010. NICE Publications. London 2010.

- 137- American College of Obstetrics and Gynecology. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement – Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus, March 4-6, 2013. *Obstetrics and Gynecology*, 2013; **122**, nº2, part 1, 358-369.
- 138- Colatrella A, Braucci S, Festa C et al. Hypertensive disorders in normal/over-weight and obese type 2 diabetic pregnant women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; **117**(8): 373-377
- 139- Gardete C L, Boavida J M, Fragoso de Almeida, J P, Massano Cardoso S, Dores J, et al. Diabetes: Factos e Números 2013– Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, Lisboa. Ed. Letra Solúvel
- 140- Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008; **31**:899-904.
- 141- Loguercio V, Mattei L, Trappolini M, Festa C, Stoppo M, Napoli A. Hypertension in diabetic pregnancy: impact and long-term outlook. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; **24**:635-51
- 142- Temple RC, Aldridge V, Stanley K et al. Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes. *BJOG* 2006; **113**: 1329–1332.
- 143- Ostlund I, Haglund B & Hanson U. Gestational diabetes and preclampsia. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2004; **113**: 12–16.
- 144- NIH Conference Statement Gestational Diabetes Mellitus. Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2013; **122**:358-69.
- 145- Caruso A, Ferrazzani S, De Carolis S et al. Gestational hypertension but not preeclampsia is associated with insulin resistance syndrome characteristics. *Human Reproduction* 1999; **14**: 219-223.
- 146- Carpenter MW. Gestational Diabetes, Pregnancy Hypertension, and Late Vascular Disease. *Diabetes Care* 2007; **30**:246-50.
- 147- Bodnar L.M, Catov JM, Klebanoff MA, Ness RB, Roberts JM. Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy. *Epidemiology* 2007; **18**:234-239
- 148- Holmes VA, Ian S., Young I A, Patterson CC, Michael J.A, Maresh MJA, Pearson DWM, Walker JD, Mccance D. The Role of Angiogenic and Antiangiogenic Factors in the Second Trimester in the Prediction of Preeclampsia in Pregnant Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2013; **36**:3671–3677
- 149- The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *The New England Journal of Medicine*, 2008; **358**, 1991-2002.
- 150- American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. ACOG practice bulletin no. 12. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000
- 151- American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal macrosomia. ACOG practice bulletin no. 22. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000.
- 152- Marsal K, Persson PH, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatrica* 1996; **85**:843–8.
- 153- Perni U, Sison C, Sharma V, Helseth G, Hawfield A, Suthanthiran M, August P. Angiogenic Factors in Superimposed Preeclampsia: A Longitudinal Study of Women With Chronic Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2012; **59**:740-746
- 154- Block-Abraham DM, Turan OM, Doyle LE, Kopelman JN, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzer MG, Baschat AA. First-Trimester Risk Factors for Preeclampsia Development in Women Initiating Aspirin by 16 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol* 2014; **123**:611–17.
- 155- Li C, Raikwar NS, Santillan MK, Santillan DA, Thomas CP. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclooxygenase 1. *Placenta* **36** (2015).
- 156- Bujold E, Roberge S, Demers S, Nicolaides K. Aspirin Administration for prevention of adverse pregnancy outcomes *Fetal and Maternal Medicine Review* 2012; **23** :187-200.

- 157- PORDATA, Factos e Números. Fundação Francisco Manuel dos Santos. Pordata Database of Contemporary Portugal. <http://www.pordata.pt/Portugal/>
- 158- Rogerge S, Nicolaidis K, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 491–499
- 159- Poon LCY et al. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *Journal of Human Hypertension* 2010; **24**: 104–110.
- 160- Poon LC, Nicolaidis KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology International* 2014, Article ID 297397, 11 pages; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/297397>
- 161- Kleinrouweler C, Wiegerinck M, Ris-Stalpers C, Bossuyt P, van der Post J, von Dadelszen P, Mol B, Pajkrt E. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble Endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012; DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03311.
- 162- Larroca SG-T, Tayyar A, Poon LC, Wright D, Nicolaidis KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by serum placental growth factor and soluble fms-Like tyrosine kinase-1 at 30–33 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther* 2014; **35**:240–248
- 163- Sullivan SD, Umans JG, Ratner R. Hypertension Complicating Diabetic Pregnancies: Pathophysiology, Management, and Controversies. *The Journal of Clinical Hypertension* 2011; **13** (4):275-84.
- 164- Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, et al. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009; **53**:944–951.
- 165- Adams EM, Cantab MA, Aberd MD, et al. Long-term effect of pre-eclampsia on blood-pressure. *Lancet* 1961; **23**:1373–1375.
- 166- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systemic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; **335**:974-985.
- 167- Côté AM, Brown MA, Lam EM, von Dadelszen P, Firoz, T, Liston RM, Magee LA. The urinary protein/creatinine ratio is a reasonable diagnostic test for proteinuria in hypertensive pregnancy: A systematic review. *BMJ* 2008; **336**:1003-6.
- 168- Costantine MM, Cleary K, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric–Fetal Pharmacology Research Units. Pravastatin for the Prevention of Preeclampsia in High-Risk Pregnant Women. *Obstet Gynecol* 2013; **121**:349–53.
- 169- Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW et al. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; **95**: 670–677.
- 170- Pirkola J, Pouta A, Bloigu A et al. Prepregnancy overweight and gestational diabetes as determinants of subsequent diabetes and hypertension after 20-year follow-up. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; **95**: 772–778.
- 171- Colatrella A, Loguercio V, Mattei L, Trappolini M, Festa C, Stoppo M, Napoli A. Hypertension in diabetic pregnancy: impact and long-term outlook. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010; **24**:635–651
- 172- McDonald SD, Ray J, Teo K, et al. Measures of cardiovascular risk and subclinical atherosclerosis in a cohort of women with a remote history of pre; eclampsia. *Atherosclerosis* 2013; **229**(1):234–239.
- 173- Forest JC, Girouard J, Masse J, et al. Early occurrence of metabolic syndrome after hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005; **105**(6):1373–1380.
- 174- Rasmussen S, Irgens LM. History of fetal growth restriction is more strongly associated with severe rather than milder pregnancy induced hypertension. *Hypertension* 2008; **51**:1231-38.

- 175- Hyartardoth RS, Leifsson GG, Geirsson RT, Steinhursdottir S. Recurrence of hypertension disorder in second pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; **194**:916-920.