

doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i2p226-234>

Pré-Eclampsia

Pre-Eclampsia

Soubhi Kahhale¹, Rossana Pulcineli Vieira Francisco², Marcelo Zugaib³

Kahhale S, Francisco RPV, Zugaib M. Pré-eclampsia / *Pre-eclampsia*. Rev Med (São Paulo). 2018 mar.-abr.;97(2):226-34.

RESUMO: As síndromes hipertensivas são as complicações mais frequentes na gestação e constituem, no Brasil, a primeira causa de morte materna, principalmente quando se instalam nas suas formas graves, como a eclampsia e a síndrome hellp. São ainda responsáveis por altas taxas de mortalidade perinatal, prematuridade e restrição de crescimento fetal. Compreendem duas entidades distintas, a hipertensão arterial crônica e a pré-eclampsia. Eventualmente a pré-eclampsia pode instalar-se em uma gestante hipertensa crônica, quadro denominado pré-eclampsia superajuntada. A pré-eclampsia tem etiologia desconhecida. Sua fisiopatologia relaciona-se com diminuição da perfusão placentária consequente a falha na invasão do trofoblasto nas artérias espiraladas. Como consequência há alteração da função endotelial, ativação do processo inflamatório, queda dos níveis de prostaglandinas e aumento da ação do tromboxano resultando em aumento da reatividade vascular. A expansão do volume plasmático é menor ou inexistente com aumento do hematócrito, diminuição do fluxo plasmático renal e alteração do sistema de coagulação. O fluxo útero-placentário está diminuído levando ao quadro de insuficiência placentária. A pré-eclampsia se caracteriza pelo aparecimento de hipertensão, com proteinúria e ou edema; ocorre após a 20ª semana de gestação e é predominantemente patologia da

primigesta. Também são fatores predisponentes as gestantes com hipertensão arterial, diabéticas, doenças autoimunes, doenças do parênquima renal e aquelas com aumento da massa placentária como a gestação múltipla, gestação molar. Não é possível a prevenção da pré-eclampsia pelo desconhecimento de sua etiologia, podendo ser utilizada com tal finalidade a aspirina em dose baixa nos casos de alto risco. Uma vez diagnosticada a doença, o objetivo do tratamento é a prevenção das complicações materno-fetais como o descolamento prematuro da placenta, acidente vascular cerebral, edema agudo de pulmão, insuficiência renal e o agravamento do quadro clínico para pré-eclampsia grave, síndrome hellp e eclampsia; para o lado fetal o parto prematuro e o desconforto respiratório do recém-nascido. O sulfato de magnésio é a droga de escolha para o controle das convulsões eclâmpicas. O melhor tratamento para pré-eclampsia continua sendo o pré-natal correto, o diagnóstico e tratamento clínico precoce e o adequado momento para a interrupção da gestação que é o tratamento definitivo.

Descritores: Pré-eclâmpsia, Pré-eclampsia/terapia; Gravidez.

Keywords: Pre-eclampsia; Pre-eclampsia/therapy; Pregnancy.

1. Professor Associado, Livre Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP. Email: soubhi.kahhale@hc.fm.usp.br.
2. Professor Associado, Livre docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9981-8069>. Email: rossana.francisco@hc.fm.usp.br.
3. Professor Titular do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1155-2671>. Email: zugaib@hc.fm.usp.br.

Endereço para correspondência: Departamento de Obstetrícia e Ginecologia. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 10 andar - Obstetrícia. São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A pré-eclampsia ocorre em 2% a 8% de todas as gestações e constitui, no Brasil, a primeira causa de morte materna, principalmente quando se instala nas suas formas graves, como a eclampsia e a síndrome HELLP¹. A moléstia hipertensiva representa a entidade clínica que maior obitório perinatal determina, acarretando, ainda, substancial número de neonatos vitimados, quando sobrevivem aos danos da hipoxia perinatal².

Pré-eclampsia representa ainda um risco para a saúde não apenas durante a gestação como aumento do risco cardiovascular a longo prazo para a mulher e para as crianças que nascem de gestações acometidas de pré-eclampsia por apresentarem maior risco de síndromes metabólicas, doenças cardiovasculares e hipertensão sistêmica mais cedo em suas vidas³.

Os principais fatores de risco são a nuliparidade; pré-eclampsia ou eclampsia ou síndrome hellp em gestação anterior; história familiar de pré-eclampsia; doenças preexistentes como hipertensão crônica, diabetes, doença renal e trombofilias; obesidade; gestação gemelar e a moléstia trofoblástica gestacional⁴.

A incidência de pré-eclampsia tem se elevado com o aumento global da idade materna, obesidade, técnicas de reprodução assistida, assim como comorbidades que predispoem a pré-eclampsia como diabetes, hipertensão e doenças renais⁵.

CLASSIFICAÇÃO DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NA GRAVIDEZ

Atualmente, há a tendência de considerar como hipertensão na gravidez medidas de pressão arterial iguais ou superiores a 140/90 mmHg, sendo a fase V de Korotkoff indicativa da pressão diastólica.

Proteinúria é definida como a excreção de 0,3 g ou mais de proteína em urina de 24 horas e representa, em uma gestante hipertensa, fator cumulativo associado a aumento da mortalidade perinatal⁴. Esse valor correlaciona-se com $\geq 2+$ de proteinúria em tira, dosado em amostra isolada de urina e sem sinais de infecção urinária. Entretanto, por causa de grande discrepância de valores encontrados (tanto para mais como para menos) é recomendável que o diagnóstico se faça em urina de 24 horas⁵. A relação proteína/creatinina dosadas em amostra de urina simples fornece um resultado mais rápido quando é necessário uma conduta obstétrica. Valores iguais ou maiores que 0,3mg/dL são indicativos de proteinúria significativa⁶.

As síndromes hipertensivas compreendem duas entidades de etiologia completamente diferentes. Uma é a doença hipertensiva específica da gestação (DHEG), ou pré-eclampsia, que se reverte após o parto. A outra é a hipertensão crônica que coincide com a gestação. Eventualmente a pré-eclampsia pode instalar-se em uma

gestante hipertensa crônica, quadro denominado pré-eclampsia superajuntada⁴.

CONCEITOS

Pré-Eclampsia

Define-se pré-eclampsia como o desenvolvimento de hipertensão, com proteinúria e/ou edema de mãos ou face (Comissão de Terminologia do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas – Hughes 1972)⁷. Ocorre após a 20ª semana de gravidez, ou anteriormente a esse período, na moléstia trofoblástica gestacional. A pré-eclampsia é predominantemente uma patologia da primigesta.

Mais recentemente, a pré-eclampsia tem sido definida como o aparecimento de hipertensão acompanhada de proteinúria, ou seja, recomenda-se a eliminação do edema como critério de diagnóstico e a obrigatoriedade da presença de proteinúria. Para protocolos de pesquisas, esse conceito poderia ser válido, pois haveria chance maior de incluir pacientes com verdadeira pré-eclampsia. O edema generalizado que não desaparece com o repouso deve ser considerado sinal clínico de grande importância e a experiência mostra que o conceito clássico, ou seja, o desenvolvimento de hipertensão com proteinúria e/ou edema de mão ou face é o verdadeiro. Como consequência, aguardar a proteinúria para caracterizar clinicamente a pré-eclampsia pode apresentar implicação clínica grave, retardando o tratamento ou a prevenção de complicações materno-fetais. A piora de uma paciente com pré-eclampsia pode ocorrer em ritmos muito diferentes. Algumas se estabilizam até o fim da gestação, outras tem a situação deteriorada progressivamente ao longo de semanas, e algumas apresentam sinais de gravidade em dias ou mesmo em horas. Assim é frequente o atendimento de gestantes com pré-eclampsia grave, síndrome HELLP ou mesmo eclampsia, sem proteinúria⁸.

Em nova publicação após 25 anos, no final de 2013 a ACOG divulga suas recomendações referindo voltar aos conceitos e classificação de 1972, mas com algumas diferenças. Assim passa a diagnosticar pré-eclampsia quando a PAS > ou igual a 140 ou PAD > ou igual a 90 mmHg E proteinúria maior ou igual a 300mg em urina de 24 horas. Na ausência de proteinúria considerar o surgimento de hipertensão associado ao surgimento de um dos seguintes itens: plaquetopenia, insuficiência renal, lesão hepática, edema pulmonar e sintomas neurológicos ou visuais. Assim continuam confusos misturando critérios de gravidade com os de diagnóstico, fato que pode ser observado no Quadro 1.

Em relação ao edema a ACOG descreve: apesar de evidente edema clínico ou rápido aumento de peso, ou ambos, aumentar a suspeita clínica de pré-eclampsia, o edema não é considerado critério diagnóstico⁶.

Quadro 1 - Critérios diagnósticos para pré-eclampsia. ACOG, 2013

Tabela E-1. Critérios de Diagnóstico para a Pré-eclampsia

Pressão arterial	<ul style="list-style-type: none"> PAS \geq 140 ou PAD \geq 90 mmHg em duas ocasiões com 4hs de intervalo após a 20ª semana em paciente previamente normotensa Quando PAS \geq 160 ou PAD \geq 110 mmHg os níveis pressóricos devem ser confirmados em um intervalo menor de tempo a fim de otimizar terapêutica antihipertensiva.
E	
Proteinúria	<ul style="list-style-type: none"> \geq 300mg em urina de 24hs ou Relação proteína/creatinina \geq 0,3* Proteinúria de fita \geq 1+ (usado na indisponibilidade de outros métodos)
Na ausência de proteinúria considerar o surgimento de hipertensão associado ao surgimento de um dos seguintes itens:	
Plaquetopenia	<ul style="list-style-type: none"> Contagem $<$100.000/mm³
Insuficiência Renal	<ul style="list-style-type: none"> Cr sérica \geq 1,1 mg/dL ou o dobro do basal na ausência de nefropatia de base
Lesão Hepática	<ul style="list-style-type: none"> Enzimas hepáticas com concentração duas vezes maior que o basal
Edema Pulmonar	
Sintomas neurológicos ou visuais	

* cada medida como mg/dL

Pré-Eclampsia Grave

Para a Comissão de Terminologia, clinicamente a pré-eclampsia é considerada grave quando um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas está presente:

- 1) pressão arterial igual ou acima de 160/110 mmHg, confirmada em pelo menos duas tomadas, com intervalo de seis horas;
- 2) proteinúria de 5 g ou mais em urina de 24 horas (3 ou 4+ em teste de tira);
- 3) oligúria ou diurese menor do que 400 ml por dia;
- 4) sintomatologia de iminência de eclampsia, ou seja, cefaléia, dor epigástrica e transtornos visuais;
- 5) cianose e edema pulmonar;

A estes foram acrescentados outros, que também sugerem gravidade da doença tais como:

- 6) dor no hipocôndrio direito;
- 7) trombocitopenia ou plaquetas abaixo de 100.000/mm³;
- 8) anemia hemolítica microangiopática decorrente da hemólise;
- 9) icterícia e/ou elevação das enzimas hepáticas e
- 10) restrição do crescimento fetal.

Estes últimos, não são critérios para definir o quadro como grave, uma vez que quando presentes, sempre um dos cinco anteriores, ditos clássicos, já terá aparecido.

Ressalta-se também, que quando a pré-eclampsia aparece em idade gestacional mais precoce (abaixo de 34 semanas), isto é, longe do termo, deve ser considerada sempre como forma grave, assim como considerar sua

recorrência maior em gestações subsequentes.

Eclampsia

É o aparecimento de convulsões em uma paciente com pré-eclampsia. Devem ser excluídas epilepsia e outras doenças convulsivas.

Síndrome HELLP

Dentre os critérios de gravidade considera-se a síndrome HELLP como uma entidade clínica que ocorre na pré-eclampsia e eclampsia, caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas associados à hemólise microangiopática, trombocitopenia e alterações nos testes de função hepática. O termo HELLP foi inicialmente utilizado por Louis Weinstein⁹, em 1982, e baseou-se nas iniciais das palavras *Hemolysis*, *Elevated Liver functions tests* e *Low Platelet counts*, ou seja, hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia.

Hipertensão Arterial Crônica

Hipertensão crônica na gravidez é um termo descritivo que subentende qualquer doença hipertensiva anterior à gravidez. Também inclui a hipertensão essencial latente, que pode ser identificada, pela primeira vez, durante a gravidez.

Uma diferenciação entre hipertensão crônica e DHEG pode, às vezes ser difícil, e baseia-se numa história bem documentada de hipertensão antes da 20ª semana de gestação ou antes da gravidez. Outros fatores que

poderiam sugerir o diagnóstico de hipertensão crônica são: multiparidade, hipertensão arterial sem edemas, sem proteinúria e sem hiperuricemia; alterações características nos exames de fundoscopia, eletrocardiograma e/ou ecocardiograma; função renal alterada; história de hipertensão em gestação anterior; hipertensão induzida por uso de anticoncepcionais orais e persistência de hipertensão arterial seis semanas pós-parto.

Classificamos a hipertensão crônica em complicada e não complicada. A hipertensão crônica é dita não complicada quando a função renal e cardíaca estão normais. A hipertensão crônica é dita complicada quando a gestante apresenta prejuízo da função renal ou cardíaca, crise hipertensiva durante a gestação ou ainda apresentar em seus antecedentes história de acidente vascular cerebral ou descolamento de retina como consequência de hipertensão arterial⁴.

Hipertensão crônica com pré-eclampsia superajuntada

A pré-eclampsia pode sobrepor-se à hipertensão existente em 15 a 30% dos casos, e esse risco aumenta quando a gestante apresenta prejuízo da função renal. Este fato tem importância prognóstica, pois a pré-eclampsia se associa à hipertensão crônica em sua forma mais grave e em época mais precoce da gestação, quando o produto conceptual ainda é imaturo, acarretando desfecho mais sombrio para a mãe e seu feto.

O diagnóstico de pré-eclampsia superajuntada é definido quando ocorre aumento súbito dos níveis pressóricos associado à proteinúria anteriormente ausente. Esse diagnóstico deve ser também fortemente suspeitado quando existem os seguintes achados: aumento dos níveis sanguíneos de ácido úrico (≥ 6 ng/dl) anteriormente normais e em gestante sem uso de diuréticos, aparecimento de trombocitopenia, aumento dos níveis das enzimas hepáticas e aparecimento de cefaléia e epigastralgia persistentes.

FISIOPATOLOGIA DA PRÉ-ECLAMPSIA

A etiologia da pré-eclampsia ainda é desconhecida. Em 1916, Zweifel já a caracterizava como “a doença das teorias”. Numerosas teorias e fatores têm sido sugeridos para explicar sua causa, porém a maioria não tem sido confirmada. Há mais de 60 anos, Page propôs o conceito de que na pré-eclampsia a perfusão placentária estava diminuída. Atualmente, aspectos imunológicos, genéticos e falha na invasão placentária são aceitos unanimemente. A demonstração da lesão endotelial, associada à resposta inflamatória exacerbada e o envolvimento do stresse são as mais recentes teorias para a ocorrência da pré-eclampsia¹⁰. Há aumento da reatividade e permeabilidade vascular e ativação da coagulação com danos principalmente para o endotélio vascular, os rins, sistema nervoso central, fígado

e placenta; como resultado as pacientes podem apresentar envolvimento de múltiplos órgãos com diferentes graus de gravidade.

Parece-nos estar bem estabelecido que a pré-eclampsia ocorre na presença do tecido placentário e tratar-se de entidade patológica multifatorial influenciada por fatores ambientais, imunológicos e pela constituição genética das gestantes. Episódios de hipóxia placentária resultam em estresse oxidativo e liberação de produtos trofoblásticos e excesso de fatores antiangiogênicos, como a endoglobina solúvel e a forma solúvel do receptor Flt-1 (sFlt-1) conhecido como “fms-like tyrosine kinase-1” e que são identificados precocemente na gestação. Como consequência de invasão trofoblástica inadequada, o trofoblasto pobremente perfundido elabora substâncias tóxicas que danificam o endotélio levando à síndrome clínica pré-eclampsia.

O êxito da placentação fisiológica depende da regulação dos fatores angiogênicos (PLGF) e antiangiogênicos (sFlt-1). Os mais recentes trabalhos associam a diminuição do PLGF e o aumento do sFlt-1, assim como o aumento da relação sFlt-1/PLGF com a predição, diagnóstico e prognóstico de gestantes com pré-eclampsia¹¹.

Diagnóstico

A pré-eclampsia caracteriza-se pela tríade sintomática: edema, hipertensão e proteinúria. A hipertensão arterial é condição “sine qua non” e deverá estar acompanhada de edema ou proteinúria ou ambas. O aparecimento dessas manifestações, principalmente em primigestas, ou o agravamento de quadro hipertensivo, após a vigésima semana, sugerem o diagnóstico. Progressivamente, com a evolução e a intensificação do quadro, um largo espectro de situações pode surgir, assim como os componentes da síndrome podem se expressar de diferentes maneiras.

A propedêutica laboratorial dependerá da gravidade de cada caso e das possibilidades para sua realização e inclui: Hemograma completo com contagem de plaquetas, proteinúria de fita e/ou de 24 horas, uréia e creatinina, urina tipo I, ácido úrico, perfil hemolítico (DHL), enzimas hepáticas (TGO e TGP) e bilirrubinas totais e frações.

Complicações das formas graves de pré-eclampsia

A pré-eclampsia é uma doença multissistêmica que acomete gestantes e pode evoluir com piora significativa dos órgãos acometidos. Eclampsia e síndrome HELLP apresentam as maiores chances de complicações, tal como: coagulação intravascular disseminada; insuficiência renal aguda; edema agudo de pulmão; hemorragia intracraniana e rotura hepática. Nesta fase da doença, as pacientes necessitam preferencialmente de atendimento multidisciplinar em unidade de terapia intensiva.

Coagulação intravascular disseminada (CIVD)

A CIVD clinicamente manifesta é muito grave e caracterizada clinicamente por um sangramento difuso de múltiplos órgãos, microtrombos em pequenos vasos e trombos em vasos de médio e grosso calibre. Isso leva ao consumo dos fatores de coagulação e anti-coagulação, levando a um profuso e incontrolável sangramento e geralmente a morte.

A CIVD, em fases iniciais, caracteriza-se por ter poucas manifestações clínicas e diagnosticada apenas por alterações laboratoriais. Deixar uma paciente chegar ao estágio mais avançado de CIVD piora sobremaneira a evolução clínica e aumenta as possibilidades de uma evolução fatal. Assim alguns critérios foram desenvolvidos para podermos ter um controle mais fino do estado de coagulação da paciente, podendo assim avaliar se a paciente está com CIVD, esta com grande possibilidade de estar com CIVD ou esta com pouca possibilidade de estar com CIVD. Critérios estabelecidos pela Taylor et al.¹² avaliam as alterações no número de plaquetas, no aumento dos produtos da degradação de fibrina (PDF), no alongamento do tempo de protrombina e na concentração do fibrinogênio. Erez et al.¹³ também adotam um sistema de pontos que dá bastante importância à concentração de fibrinogênio e ao tempo de protrombina. A piora de cada parâmetro laboratorial que avalia o estado de coagulação tem que ser valorizado assim como queixa clínica/exame clínico periódico para instituir um tratamento precoce mais adequado. A piora isolada de exames de laboratório que avaliam a coagulação e/ou piora dos índices estabelecidos por Taylor ou Erez pode indicar a retirada do fator causal, isto é, a interrupção da gestação.

O tratamento da CIVD envolve a retirada/correção do fator causal, correção do volume intravascular, repor os componentes do sangue ou coagulação e reavaliações clínicas/laboratoriais frequentes por equipe multiprofissional.

A reposição dos componentes do sangue é feita em pacientes com sangramento ativo. Transfusão de plaquetas quando associado a plaquetopenia, plasma fresco quando alteração importante de fibrinogênio e tempo de protrombina e fibrinogênio ou crioprecipitado quando o fibrinogênio estiver muito baixo. A indicação de administração de heparina fica reservada para quando o componente de trombose for predominante.

Insuficiência renal aguda (IRA)

O diagnóstico de IRA na gravidez é feito em gestantes com oligúria (< 25 ml/hora) e creatinina sérica maior que 1,2 mg%. A IRA na pré-eclampsia pode ser decorrente de uma lesão parenquimatosa renal decorrente da endoteliose glomerular, de níveis pressóricos muito altos, ou de uma hipovolemia prolongada. Pode também ser de causa pré-renal devido a uma insuficiência cardíaca

congestiva ou de um estado hipovolêmico.

Diversas informações podem auxiliar a diferenciação entre oligúria de origem pré-renal e de origem renal; tal como história clínica, dados do parto, do sangramento no parto, da hidratação realizada pelo anestesista. O exame físico também pode auxiliar, assim como a quantificação da concentração urinária e sérica de sódio, uréia e creatinina. Uma gestante com função renal normal e que esteja hipovolêmica vai ter uma oligúria de causa pré-renal. Esse rim vai tentar manter a volemia, assim sua urina vai estar bem concentrada, mostrando densidade urinária e osmolaridade altas. Esse rim vai tentar reter sódio levando uma menor fração de excreção de sódio e uma menor concentração de sódio na urina. A relação entre a concentração de creatinina e uréia entre a urina e plasma vai estar maior na oligúria pré-renal. O exame de urina I pode apresentar cilindros hialinos. Na gestante com lesão renal instalada e com função renal comprometida, a urina não vai apresentar osmolaridade e densidade tão aumentada, a fração de excreção de sódio vai ser maior e a urina tipo I pode mostrar cilindros granulosos turvos e marrons. A diferenciação entre oligúria de origem pré-renal e renal é importante para definir o tratamento¹⁴.

A insuficiência renal, independentemente da causa, pode estar associada a acidose metabólica, hipercalemia, anemia e excesso de volume ou hipertensão. Cada uma dessas alterações deve ser prontamente corrigida.

Edema agudo de pulmão

A gestante com pré-eclampsia grave apresenta alguns fatores que favorecem a instalação de edema agudo de pulmão. Pode ocorrer diminuição da pressão coloidosmótica plasmática por diminuição de albumina sérica; pode apresentar aumento de pressão venocapilar pulmonar por insuficiência cardíaca congestiva particularmente nas gestantes hipertensas crônicas de longa data com aumento exagerado da pós-carga e nas gestantes hipertensas obesas; extravasamento da albumina para o interstício pulmonar devido a lesão endotelial com conseqüente aumento da pressão coloidosmótica intersticial pulmonar. Enfim devemos ficar atentos para não agravar demasiadamente a função punção pulmonar quando lidamos com essas pacientes.

O diagnóstico de edema agudo de pulmão é clínico por queixas de dispnéia grave associada a hipoxemia e ao aparecimento de infiltrado difuso na radiografia pulmonar.

Thornton et al.¹⁵ verificaram um risco relativo duplicado para edema agudo de pulmão em gestantes que recebem 5 litros de solução cristalóide durante o parto comparados com gestantes que recebem 2 litros.

O tratamento do edema agudo de pulmão envolve dar suporte ventilatória adequado para evitar a hipoxemia, restringir administração de volume, retirar excesso de volemia, reduzir a hipertensão arterial grave e evitar anti-inflamatórios.

Hemorragia cerebral

A hemorragia intracraniana pode ocorrer como complicações da paciente com pré-eclampsia, eclampsia e síndrome hellp e aumenta muito o risco de morte materna. Estudo com 423 casos de hemorragia intracraniana que ocorreram na gestação mostrou que os fatores de risco mais importantes foram: coagulopatia (OR 20.66, 95% CI 13.67 to 31.23); pré-eclampsia/eclampsia (OR 10.39, 95% CI 8.32 to 12.98); hipertensão arterial crônica com pré-eclampsia superajuntada (OR 9.23, 95% CI 5.26 to 16.19). Mostrou também que 62,2% dos casos ocorreram após o parto¹⁶

Martin et al.¹⁷ mostraram que a hemorragia intracraniana esta relacionada coma pressão arterial sistólica e não esta muito relacionada com a pressão arterial diastólica. Na sua casuística todos os casos de hemorragia intracraniana ocorreram em pacientes com PA sistólica acima de 155 mmHg. PA sistólica acima de 160 mmHg foi observado em 96% dos casos. Apenas 12,5% dos casos a PA diastólica estava acima de 110 mmHg. Isso mostra a importância de rígido controle de pressão arterial sistólica, principalmente em puérperas que tiveram alguma forma de pré-eclampsia durante a gestação com queixa de cefaléia e PA acima de 160 mmHg.

Predição da Pré-eclampsia

A busca por testes preditivos que possam identificar as pacientes de risco para o desenvolvimento da pré-eclampsia e instituir intervenções profiláticas foram o grande foco de todos os pesquisadores interessados no tema, nesses últimos quarenta anos.

Vários trabalhos analisaram o valor da dopplerfluxometria para predição da pré-eclampsia, entretanto, a sensibilidade e o valor preditivo foram baixos e não encorajam o uso na população em geral. Mesmos resultados foram obtidos com testes bioquímicos aplicados para identificar as pacientes que mais tarde desenvolveriam pré-eclampsia.

Na última década, o interesse do rastreamento para pré-eclampsia recaiu sobre o primeiro trimestre com vários trabalhos do Grupo Inglês do *King's College*, ao publicar os resultados do rastreamento isolado e combinado de impressionante casuística de 33602 gestantes analisadas entre 11 e 13 semanas de gestação¹⁸. Utilizaram dados da história prévia e características maternas. Os parâmetros biofísicos foram: pressão arterial média e dopplervelocimetria das artérias uterinas e os marcadores bioquímicos estudados foram: PAPP-A (proteína plasmática A associada a gestação), PLGF (fator de crescimento placentário), PP13 (proteína plasmática 13), s-endoglobina, inibina A, activina A, PTX3 e P-selectina.

Mais recentemente, baseando-se no desequilíbrio no controle da angiogênese foram analisados os resultados do fator angiogênico PLGF (fator de crescimento placentário) e o fator antiangiogênico a forma solúvel do receptor Flt-

1 (sFlt-1) conhecido como “fms-like tirosine kinase-1” isoladamente ou o aumento de sua relação sFlt-1/PLGF no diagnóstico ou predição da pré-eclampsia, entretanto esses resultados requerem validação com maior número de casos⁵.

Assim podemos concluir que um teste preditivo deve ser simples, barato, de fácil execução não requerendo alta tecnologia, não invasivo, não cause desconforto ou risco para a gestante, com alta sensibilidade e especificidade quando aplicado no primeiro trimestre e que seja validado em diferentes serviços. Entendemos que nenhum teste descrito até o momento satisfaz esses critérios.

TRATAMENTO

Tratamento Preventivo da Pré-Eclampsia

De longa data, os pesquisadores procuram terapêutica para a prevenção da pré-eclampsia. Nas três últimas décadas numerosos trabalhos com grande número de pacientes foram publicados na tentativa de reduzir a incidência ou a gravidade da pré-eclampsia. Revisões sistemáticas recentes da biblioteca Cochrane avaliaram os resultados da suplementação de cálcio, suplementação de magnésio, ingestão de proteínas, ingestão de sal, precursores de prostaglandinas como o óleo de peixe e mais recentemente os antioxidantes como as vitaminas C e E, mas nenhum resultado pode mostrar real benefício destas intervenções.

Aspirina em dose baixa

A maioria dos trabalhos randomizados para a prevenção da pré-eclampsia incluindo mais de 37000 pacientes, usaram a aspirina em dose baixa. O reconhecimento do desequilíbrio na relação prostaciclina/tromboxano como chave na fisiopatologia da doença resultou na aplicação de baixas doses de aspirina, que seletivamente inibem a síntese do tromboxano na plaqueta, sem afetar a produção de prostaciclina nos vasos. Publicação do Lancet¹⁹ que inclui 32.217 gestantes conclui que a terapêutica antiplaquetária produz moderada mas consistente redução de pré-eclampsia e suas consequências, principalmente o nascimento antes da 34ª semana. Todos esses dados sugerem que o efeito preventivo da aspirina é maior em gestante de alto risco, na dosagem de 100mg diários à noite, usados precocemente (antes da décima sexta semana). Essa terapêutica é segura para o feto, mesmo no primeiro trimestre.

A análise dos trabalhos mais recentes da literatura permite continuar usando o protocolo da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo já publicado e em uso nos últimos trinta anos⁴. Indicamos no grupo de alto risco, ou seja, nas gestante com história anterior de eclampsia e síndrome Hellp, pré-eclampsia recorrente, história arterial crônica com morte perinatal,

gestantes com nefropatias e doenças do colágeno, transplantadas renais e nas com síndrome de anticorpos antifosfolípidos.

Tratamento Clínico da Pré-Eclampsia

O objetivo do tratamento da pré-eclampsia é prevenir as complicações materno-fetais como o descolamento prematuro de placenta, acidente vascular cerebral, edema agudo de pulmão, insuficiência renal, agravamento do quadro clínico para pré-eclampsia grave, síndrome Hellp e eclampsia; para o lado fetal, o parto prematuro e o desconforto respiratório do recém-nascido.

Uma vez diagnosticada a pré-eclampsia, a gestante deve ser internada e permanecer em repouso relativo, em decúbito lateral esquerdo, a fim de favorecer o retorno venoso, aumento do débito cardíaco e do fluxo plasmático renal com intensificação da natriurese, com consequente melhora da hipertensão e da perfusão uteroplacentária. É essencial a dieta hipossódica contendo 2 a 3 gramas de sal e rica em proteínas.

A sedação é importante para diminuir a labilidade vasculo-emocional; para tanto, utilizamos neurolépticos (levomepromazina) na dose de 3 mg (3 gotas) por via oral, a cada oito horas. Essa terapêutica, por ter ação bloqueadora dos receptores alfa, condiciona discreta redução dos níveis pressóricos. Os benzodiazepínicos podem ser utilizados na dose de 5 a 10 mg, a cada 8 ou 12 horas.

Por motivos sócio-econômicos e/ou falta de leitos hospitalares, os casos de pré-eclampsia leve podem ter tratamento ambulatorial. A paciente é instruída a permanecer a maior parte do tempo no leito, em decúbito lateral esquerdo. Além disso, é advertida a comparecer ao hospital a qualquer hora e relatar imediatamente sintomas como cefaléia, dor epigástrica, transtornos visuais, edema generalizado de instalação rápida e diminuição nítida do volume urinário. É avaliada semanalmente, quando é submetida a exame clínico, proteinúria e provas de vitalidade fetal. Diante da observação de qualquer sintoma de gravidade ou alteração da vitalidade fetal, a paciente é internada para permitir supervisão mais adequada.

Nos casos de pré-eclampsia grave e quando a primeira manifestação hipertensiva aparece numa gestante de termo ou próximo a ele, especialmente com colo favorável para indução do parto, a conduta é clara e executada sem dificuldades. Há, entretanto, um contingente de mulheres em que a hipertensão se instala de forma grave e precoce na gestação, exigindo a antecipação do parto o que aumentará o risco do recém-nascido em decorrência da prematuridade, podendo requerer uma prolongada internação em unidade de terapia intensiva neonatal⁴. Quando a vida da mãe está em risco, não há dúvida que o parto é a decisão correta. Entretanto, esta situação é rara. A opção pela conduta expectante exige internão em hospital terciário, com equipe treinada, facilidade para avaliações

do quadro clínico materno, de testes laboratoriais, correta avaliação da vitalidade fetal e com a decisão de prolongar a gestação tomada dia a dia.

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA ANTI-HIPERTENSIVA NA GESTAÇÃO

O real valor da terapêutica anti-hipertensiva na gestação permanece controverso. Os argumentos envolvidos na questão e contrários à utilização são: seus efeitos teratogênicos no primeiro trimestre da gestação (inibidores da ECA ou da angiotensina); efeitos adversos consequentes à utilização inadequada dos hipotensores; por isso, quedas bruscas e graves da pressão arterial são acompanhadas de redução da perfusão placentária. Os primeiros trabalhos com hipotensores na gestação relatam resultados desfavoráveis. Nesses relatos, gestantes com quadro hipertensivo grave foram tratadas com drogas hipotensoras, enquanto aquelas com quadro leve e moderado, mantidas sem tratamento, serviram como grupo-controle. Atualmente todos estes argumento não encontram fundamento na literatura e recentes estudos prospectivos e bem controlados, sugerem que a terapêutica anti-hipertensiva, adequadamente utilizada, melhora o prognóstico materno-fetal, previne a deterioração da hipertensão, protege a mãe contra crises hipertensivas ou hipotensivas durante atos anestésicos, prolonga a duração da gestação e diminui a permanência de internação hospitalar^{20,21,22}.

Os hipotensores têm absoluta indicação para controle da pressão arterial excessivamente elevada na pré-eclampsia grave e na eclampsia, quando os níveis atingem as cifras de 160/110 mmHg ou mais, e são obrigatórios nas emergências hipertensivas que colocam em risco a vida da gestante. O controle da hipertensão diminui a incidência de acidentes vasculares cerebrais, que estão entre as principais causas de mortalidade materna. Recomenda-se a hidralazina endovenosa droga que se mostrou menos prejudicial para os interesses fetais e o fluxo útero-placentário. O objetivo da terapêutica será reduzir os níveis da pressão arterial diastólica em 20 a 30% e eliminar a sintomatologia da eminência de eclampsia.

Quanto à conduta obstétrica, uma vez estabilizada a gestante, inicia-se a terapêutica hipotensora de manutenção, e a gestação poderá evoluir até atingir a maturidade fetal. Frente à deterioração do quadro clínico materno e/ou na presença de sofrimento fetal, opta-se pelo parto terapêutico, desde que o feto seja viável. (Quadro 2).

A metildopa é a droga mais utilizada para tratamento da hipertensão durante a gestação em muitos países. Novas drogas foram sendo utilizadas na gestação como os betabloqueadores e os antagonistas dos canais de cálcio de ação lenta (anlodipina).

Avaliação da vitalidade fetal e conduta obstétrica nas síndromes hipertensivas

A avaliação fetal inicial deverá compreender estudo de:

- Crescimento fetal - avaliado por meio de medida seriada de altura uterina e ultra-sonografia mensal ou quinzenal;
- Volume de líquido amniótico (índice de líquido amniótico);
- Função placentária - avaliando a dopplervelocimetria de artérias umbilicais e uterinas;
- Resposta hemodinâmica fetal a hipoxia - dopplervelocimetria de artéria cerebral média e ducto venoso;
- Perfil biofísico fetal.

Os casos serão assim seguidos até que se observe alguma anormalidade que indique a interrupção da gestação ou até que se atinja a idade gestacional considerada como meta (Quadro 2).

O término da gestação poderá ser:

1. Imediato:
 - a. Impossibilidade de controle da doença materna;
 - b. Diástole reversa;
 - c. Ducto venoso (índice de pulsatilidade $\geq 1,5$);
 - d. PBF $\leq 6^{64}$ (Caso o PBF seja igual a seis o exame poderá ser repetido em até 6 horas - se resultado igual ou pior indica-se o parto);
 - e. Desacelerações tardias de repetição;
 - f. Oligoâmnio grave (ILA < 3).

2. Mediato (após uso de corticóide antenatal para aceleração da maturidade pulmonar entre 24 e 34 semanas):
 - a. Ducto venoso (índice de pulsatilidade entre 1,0 e 1,5).
 - b. Oligoâmnio (ILA de 3,0 a 5,0).

Importa ainda ressaltar, como foi dito anteriormente, que a conduta conservadora nas formas graves só é possível, de forma segura, em centros hospitalares que disponham de tecnologia suficiente para monitoração do quadro clínico materno e fetal.

Quadro 2. Conduta obstétrica nas síndromes hipertensivas

Síndromes hipertensivas		Objetivo a ser atingido*
Formas leves	Pré-eclampsia leve HAC não complicada Pré-eclampsia grave	Parto com 40 semanas
Formas graves	HAC + DHEG HAC complicada	Parto com 37 semanas
	Síndrome HELLP	Parto com 34 semanas
	Eclampsia	Parto na viabilidade fetal

*Considerada a evolução favorável do quadro clínico materno e fetal

REFERÊNCIAS

1. Vega CEP, Kahhale S, Zugaib M. Maternal mortality due to arterial hypertension in São Paulo city (1995-1999). *Clinics*. 2007;62:679-84. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322007000600004>.
2. Derham RJ, Hawkins DF, De Vries LS, Aber VR, Elder MG. Outcome of pregnancies complicated by severe hypertension and delivered before 34 weeks; stepwise logistic regression analysis of prognostic factors. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989;96:1173-81.
3. Wu CS, Nohr EA, Bech BH, Vestergaard M, Catov JM, Olsen J. Health of children born to mothers who had preeclampsia: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 2009;201(3):269.e1-269.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2009.06.060.
4. Kahhale S, Zugaib M. Síndromes hipertensivas na gravidez. São Paulo: Atheneu; 1995.
5. Townsend R, O'Brien P, Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. *Integr Blood Press Control*. 2016;9:79-94. doi: 10.2147/IBPC.S77344.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy: report of the American College of Obstetricians and gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122-31. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
7. Hughes E. *Obstetric-gynecologic terminology*. Philadelphia: Davis; 1972.
8. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol*. 2004;103:981-91. doi: 10.1097/01.AOG.0000126245.35811.2a.

9. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142:159-67. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(16\)32330-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(16)32330-4).
10. Takiuti NH, Kahhale S, Zugaib M. Stress in pregnancy: a new Wistar rat model for human preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:544-50. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.121102>.
11. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O. The sFlt-1/PLGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:58.e 1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.037.
12. Taylor FBJ, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for DIC. *Thromb Haemost.* 2001;86:1327-30.
13. Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, Dukler D, et al. DIC Score in Pregnant Women – A Population Based Modification of the ISTH Score. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e93240. doi: 10.1371/journal.pone.0093240.
14. Asrat T, Nageotte MP. Acute renal failure in pregnancy. In: Foley MR, Strong TH Jr, Garite TJ. *Obstetric intensive care manual.* New York: McGraw Hill; 2004. Chap. 13.
15. Thornton CE, von Dadelszen P, Makris A, Tooher JM, Ogle RF, Hennessy A. Acute pulmonary oedema as a complication of hypertension during pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30:169-79. doi: 10.3109/10641950902972140.
16. Bateman BT, Schumacher HC, et al. Intracerebral hemorrhage in pregnancy. *Neurology.* 2006;67:424-9. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000228277.84760.a2>.
17. Martin Jr JN, Thigpen BD, Moore RC, et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol.* 2005;105:246-54. doi: 10.1097/01.AOG.0000151116.84113.56.
18. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pré-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11 – 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:66-74. doi: 10.1002/pd.2660.
19. 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;369:1791-8. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60712-0.
20. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Wilhelm SD. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(9).
21. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007.
22. Magee LA, von Dadelszen P, Phil D, et al. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;372:407-17. doi: 10.1056/NEJMoa1404595.

Recebido em: 07.02.18
 Aceito em: 06.04.18