

SÉRIE, ORIENTAÇÕES
E RECOMENDAÇÕES
FEBRASGO

Nº 8 • 2017



PRÉ-ECLÂMPSIA



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

DIRETORIA DA FEBRASGO 2016 / 2019

César Eduardo Fernandes

Presidente

Marcelo Burlá

Diretor Administrativo

Corintio Mariani Neto

Diretor Financeiro

Marcos Felipe Silva de Sá

Diretor Científico

Juvenal Barreto B. de Andrade

*Diretor de Defesa e Valorização
Profissional*

Alex Bortotto Garcia

Vice-Presidente

Região Centro-Oeste

Flavio Lucio Pontes Ibiapina

Vice-Presidente

Região Nordeste

Hilka Flávia Barra do E. Santo

Vice-Presidente

Região Norte

Aginaldo Lopes da Silva Filho

Vice-Presidente

Região Sudeste

Maria Celeste Osório Wender

Vice-Presidente

Região Sul



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

COMISSÃO NACIONAL DE PRÉ-ECLÂMPSIA

Presidente

Ricardo Cavalli

Vice-Presidente

Sérgio Hofmeister de Almeida
Martins Costa

Secretária

Leandro Gustavo de Oliveira

Membros

Elias Ferreira de Melo Junior

Francisco Lazaro Pereira de Souza

Henri Augusto Korkes

Ione Rodrigues Brum

José Geraldo Lopes Ramos

Maria Laura Costa do Nascimento

Maria Rita de Figueiredo Lemos Bortolotto

Mário Dias Corrêa Junior

Nelson Sass

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Pré-eclâmpsia nos seus diversos aspectos. -- São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2017.

Série Orientações e Recomendações FEBRASGO. n. 8, 2017.

1.Pré-eclâmpsia 2.Hipertensão induzida pela gravidez 3.Síndrome HELLP 4.Complicações na gravidez

ISSN 2525-6416

NLM WQ215

ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES DA FEBRASGO PRÉ-ECLÂMPسيا

Apresentação

As Síndromes Hipertensivas intercorrentes na gravidez constituem um dos capítulos mais relevantes dentro da obstetrícia, pois é uma das maiores causas de mortalidade materna e perinatal no Brasil. Embora ainda se afirme que há subestimação das estatísticas, a sua incidência calculada para o nosso país é de 1,5% para a pré-eclâmpsia (PE) e 0,5 % para a eclâmpsia. Ela se reveste de grande importância do ponto de vista médico, pois além das altas taxas de mortalidade, pode levar a limitações definitivas na saúde materna e a graves consequências ao feto e recém-nascido, sendo a maior causa de prematuridade no Brasil.

Por esta razão, a Diretoria da FEBRASGO tomou a iniciativa de criar uma nova Comissão Nacional Especializada dedicada a este tão importante tema. Grandes esforços têm sido dispendidos pelos membros da CNE de Hipertensão na Gestação, no preparo de materiais científico-didáticos para atingir rapidamente nossos associados. Além das Teles-Aulas já disponibilizadas no site da FEBRASGO, entregamos agora este excelente texto de revisão sobre Pré-Eclâmpsia, elaborado pelos membros da CNE Hipertensão na Gestação. São abordados de maneira completa todos os itens relacionados às Síndromes Hipertensivas na Gravidez, desde a sinonímia, classificação e os novos fundamentos fisiopatológicos que levam à ativação generalizada do sistema inflamatório materno, com disfunção endotelial universal e suas consequências sobre a circulação placentária.

Do ponto de vista clínico, são abordados de maneira crítica, os recursos disponíveis para a predição da doença, prevenção, rastreamento e complicações da doença e, ao final, a conduta frente às pacientes com pré-eclâmpsia, a síndrome Hellp e a atenção ao parto.

Esta revisão faz parte da Série Orientações e Recomendações FEBRASGO e tem o aval dos maiores estudiosos do Brasil neste assunto. Temos a certeza de que será extremamente útil para nossos associados no seu dia a dia na atenção às suas gestantes.



Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá
Diretor Científico



Prof. Dr. César Eduardo Fernandes
Presidente



SUMÁRIO

PRÉ-ECLÂMPسيا NOS SEUS DIVERSOS ASPECTOS.....	8
JOSÉ GERALDO LOPES RAMOS	
NELSON SASS	
SÉRGIO HOFMEISTER MARTINS COSTA	
RESUMO.....	9
ABSTRACT.....	10
HIGHLIGHTS.....	11
INTRODUÇÃO.....	12
FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS.....	13
DEFINIÇÕES DOS ESTADOS HIPERTENSIVOS NA GESTAÇÃO.....	14
CLASSIFICAÇÃO.....	18
PREDIÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPسيا.....	21
PREVENÇÃO.....	22
RASTREAMENTO.....	24
MODELO PARA PREDIÇÃO DE DESFECHOS MATERNOS GRAVES.....	27
COMPLICAÇÕES.....	28
CONDUTA NA PRÉ-ECLÂMPسيا.....	30
SÍNDROME HELLP.....	39
VIA DE PARTO NA PRÉ-ECLÂMPسيا.....	45
REFERÊNCIAS.....	48

PRÉ-ECLÂMPسيا NOS SEUS DIVERSOS ASPECTOS

José Geraldo Lopes Ramos^{1,2}

Nelson Sass^{1,3}

Sérgio Hofmeister Martins Costa^{1,2}

1. Comissão Nacional Especializada de Pré-Eclâmpسيا, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, São Paulo, SP, Brasil.
2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.
3. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Os autores revisam a doença hipertensiva na gestação com uma visão acadêmica e prática ao mesmo tempo utilizando as melhores evidências. A doença clínica mais importante na gestante brasileira pode ter sua incidência diminuída com a prevenção através do uso de cálcio e aspirina em gestantes de risco. Antes uma doença que apresentava hipertensão arterial e proteinúria, agora vem sendo classificada com novos parâmetros clínicos além da proteinúria. A morbidade e mortalidade devem ser diminuídas em um país continental como o Brasil, utilizando de protocolos para o tratamento precoce de suas complicações através do cálculo de desfechos graves em pré-eclâmpsia. O tratamento precoce da hipertensão arterial, o uso do sulfato de magnésio e a internação precoce da pré-eclâmpsia são conceitos para perseguirmos a diminuição da mortalidade de nossas gestantes.

Descritores:

Hipertensão arterial na gestação; Pré-eclâmpsia; Síndrome HELLP; Gestação de alto risco; Complicações na gravidez

ABSTRACT

The authors review the hypertensive disease in pregnancy with an academic and practical view at the same time using the best evidence. The most important clinical disease in the Brazilian pregnant women may have its incidence reduced with the prevention through the use of calcium and aspirin in pregnant women at risk. A disease that was presented with hypertension and proteinuria, now has been classified with new clinical parameters besides proteinuria. Morbidity and mortality could be reduced in a continental country such as Brazil, using protocols for the early treatment of complications by calculating severe outcomes in preeclampsia. The early treatment of acute hypertension, the use of magnesium sulfate and the early hospitalization with the diagnosis of preeclampsia are concepts to pursue the reduction of maternal mortality of our pregnant women.

Keywords:

Pregnancy hypertension; Preeclampsia; HELLP Syndrome; High risk pregnancy; Pregnancy complications

HIGHLIGHTS

- Novos conceitos de diagnóstico e risco para pré-eclâmpsia;
- Diretrizes para tratamento de prevenção da pré-eclâmpsia;
- Modelo de predição de desfechos maternos graves em pré-eclâmpsia (fullPIERS).⁽¹²⁾

INTRODUÇÃO

As síndromes hipertensivas intercorrentes na gestação, em especial a pré-eclâmpsia (PE), acarretam risco real e impacto significativo nos indicadores relacionados à saúde materna e infantil. Além de constituir fator causal relativo às mortes maternas e perinatais, implica em limitações definitivas na saúde materna e graves problemas decorrentes da prematuridade iatrogênica associada, sendo a PE a principal causa de prematuridade eletiva no Brasil.

Não existem informações precisas sobre a incidência de pré-eclâmpsia em todo o mundo, porém estima-se que ocorra entre 3,0% e 5,0% das gestações. Especificamente para o Brasil, uma revisão sistemática identificou a incidência de 1,5% para PE e 0,6% para eclâmpsia.⁽¹⁾ Seria razoável afirmar que as informações relativas ao Brasil são ainda subestimadas, certamente variando segundo suas regiões. Um estudo brasileiro⁽²⁾ registra que nas áreas mais desenvolvidas a prevalência de eclâmpsia foi estimada em 0,2%, com índice de morte materna de 0,8%, enquanto que em regiões menos favorecidas esta prevalência se eleva para 8,1% com razão de morte materna correspondente a 22,0%.

Desta forma, este texto tem o objetivo de sensibilizar os provedores de saúde sobre a dimensão do problema, reconhecer as especificidades locais e adotar intervenções baseadas nas melhores evidências científicas disponíveis de forma a resultar em estratégias de prevenção, detecção precoce da afecção e redução de danos maternos e perinatais.



Algumas evidências apoiam a hipótese do envolvimento do sistema imunológico materno na doença. A partir de problemas de adaptação imunológica ao trofoblasto, ocorreriam problemas na perfusão do trofoblasto, com hipóxia consequente. Essas alterações primárias seriam o gatilho de uma série de fenômenos locais de hipóxia, e reoxigenação poderia amplificar os efeitos locais, tais como a formação de espécies reativas de oxigênio, ativação do sistema inflamatório materno, aceleração de processos de apoptose celular que limitariam o estabelecimento da placentação normal e desequilíbrio entre fatores pró-angiogênicos, como o VEGF e PLGF, e fatores solúveis antiangiogênicos, como o sFLT-1, com predomínio desses últimos, resultando no conjunto em ativação generalizada do sistema inflamatório materno, disfunção endotelial universal e limitação na vascularização placentária.^(3,4)

O espasmo arteriolar universal devido à ativação endotelial resulta em processo insidioso e progressivo, culminando com insuficiência de múltiplos órgãos. A PE deve ser interpretada como doença crônica com potencial para insuficiência progressiva de múltiplos órgãos. Esse caráter evolutivo deve ser levado em consideração, bem como sua imprevisibilidade e instabilidade clínica nas decisões. A ativação endotelial determina basicamente:

1. Vasoconstrição e consequente aumento da resistência periférica;
2. Alterações na permeabilidade capilar, responsável pelo edema;
3. Ativação do sistema de coagulação.

Os rins sofrem com padrões anatomopatológicos (glomeruloendoteliose e esclerose focal) com consequente proteinúria e comprometimento da filtração glomerular. No fígado ocorre isquemia em intensidade variável, acarretando disfunção com elevação dos níveis de transaminases. O edema e/ou a hemorragia focais ou confluentes distendem sua cápsula, podendo resultar em ruptura hepática com hemorragia maciça.

O vasoespasmo dificulta o fluxo uteroplacentário, com intensidade variável dependente do momento da instalação do processo e de lesão crônica preexistente. No que diz respeito à coagulação, verifica-se ativação e consumo de plaquetas com consumo progressivo e instalação de coagulação disseminada. O cérebro pode ser afetado por isquemia, agravado por edema difuso, resultando em convulsão (eclampsia) ou acidentes vasculares. Pacientes que exibem quadros graves, particularmente eclampsia, devem receber cuidados diferenciados em face da limitação funcional progressiva de múltiplos órgãos.

DEFINIÇÕES DOS ESTADOS HIPERTENSIVOS NA GESTAÇÃO



A ampliação dos conhecimentos fisiopatológicos envolvidos tem resultado na ampliação de possibilidades clínicas para a definição de PE. Porém, permanecem as recomendações adotadas pela *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (2000)*⁽⁵⁾ que definem hipertensão arterial como a presença de pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg, considerando o 5º ruído de *Korotkoff* (desaparecimento da bulha). A medida deve ser feita com a paciente sentada, em um dos antebraços elevado à altura do átrio (metade do osso externo), devendo ser repetida em um ou dois intervalos de cinco minutos. Os manguitos habitualmente disponíveis fazem a leitura para braços com perímetro ao redor de 30 cm. Pacientes obesas necessitam de manguitos apropriados ou tabelas de correção segundo seu perímetro braquial.

Para a definição de proteinúria, deve ser considerada a perda de 300 mg ou mais em urina de 24 horas. Em vista da maior agilidade para o diagnóstico, são consideradas adequadas avaliações em amostra isolada de urina que tenham relação proteinúria/creatininúria (ambas em mg/dl) igual ou superior a 0,3. Na ausência dessas possibilidades diagnósticas pode ser considerada proteinúria com pelo menos 1+ em fita reagente, desde que assegurada à qualidade do método. Diferente de recomendações anteriores, a intensidade de proteinúria não deve mais ser associada ao prognóstico materno ou pautar decisões isoladamente.

A PE é definida por HA identificada pela primeira vez após a 20ª semana associada à proteinúria, podendo estar sobreposta a outro estado hipertensivo. Levando em conta o conceito atual de síndrome PE, conceitos rígidos têm sido abandonados.⁽⁶⁾ Assim, na ausência de proteinúria, o diagnóstico de PE pode ser baseado na presença de cefaleia, turvação visual, dor abdominal ou exames laboratoriais alterados como plaquetopenia (menos que 100.000/mm³), elevação de enzimas hepáticas (o dobro do basal), comprometimento renal (acima de 1,1 mg/dl ou o dobro do basal) ou ainda edema pulmonar e distúrbios visuais ou cerebrais, como cefaleia, escotomas ou convulsão.

Esses critérios devem ser adotados para pacientes com HA preexistente (HA precedendo a gestação ou identificada antes de 20 semanas), sendo que o agravamento do nível basal da pressão arterial e o surgimento de proteinúria sugerem a sobreposição de PE. Considera-se, então, para o diagnóstico de pré-eclâmpsia a hipertensão após a vigésima semana um dos critérios a seguir:

1. Proteinúria significativa (relação P/C > 0,3; > 1,0 g/l em fita reagente);
2. Disfunções orgânicas maternas:
 - Perda de função renal (creatinina > 1,1 mg/dl);
 - Disfunção hepática (aumento de transaminases pelo > 2 vezes o limite superior normal; epigastralgia);
 - Complicações neurológicas (estado mental alterado; cegueira; hiperreflexia com clônus, escotomas, turvamento visual, diplopia, Doppler da artéria oftálmica materna com peak/ratio > 0,78);
 - Complicações hematológicas (plaquetopenia, CIVD < hemólise);
 - Estado de antiangiogênese (PLGF < 36 pg/ml ou relação sFlt-1/PIGF > 85).
3. Disfunção uteroplacentária (CIUR assimétrico; Doppler umbilical alterado, principalmente se presente também Doppler alterado nas duas artérias uterinas maternas).

Quando a PE ocorre em gestante com HAS crônica, considera-se como tendo pré-eclâmpsia sobreposta. Pré-eclâmpsia grave (PEG) é definida como a PE associada a complicações materno-fetais que são graves o suficiente para que haja risco iminente de comprometimento materno-fetal. A PAS persistente ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 110 mmHg ou a presença de qualquer um dos critérios listados no quadro 1 caracterizam uma gestante como tendo PEG. Em geral, gestantes com sinais ou sintomas de PEG têm enfermidade descompensada, podendo evoluir rapidamente para morbimortalidade materna e perinatal. Os níveis de proteinúria não devem ser considerados critérios de gravidade na PE.^(7,8) A presença de PE, independentemente de sua gravidade, determina risco fetal e materno aumentados. Eclâmpsia é a ocorrência de convulsões motoras generalizadas (tipo grande mal) em gestante com PE. Tais convulsões não são causadas por doença neurológica coincidente. As convulsões podem ocorrer no período pré-parto (50%), durante o parto (20%) e no período pós-parto (11%-44%).

PROTEINÚRIA SIGNIFICATIVA

É a excreção de 300 mg ou mais de proteínas em uma coleção de urina de 24 horas. A coleção de 24 horas é sujeita a muitos erros de coleção e armazenamento, não devendo ser utilizada para fins clínicos, a menos que seja medida também a creatinúria de 24 horas para se avaliar a adequação da coleta.⁽⁵⁾ A medida da relação proteinúria/creatininúria (P/C) em amostra de urina tem sido de utilidade clínica, sendo que quando $\geq 0,3$ apresenta boa correlação com proteinúria significativa. Uma relação proteinúria/creatininúria em amostra isolada de urina $\geq 0,3$ corresponde a uma proteinúria significativa em 92% das vezes e a uma relação $\geq 0,5$ em 100% das vezes.⁽⁹⁾ A presença de 1,0 g/l ou mais de proteínas em fita reagente sugere fortemente proteinúria significativa.

QUADRO 1. COMPLICAÇÕES GRAVES DA PRÉ-ECLÂMPSIA

SISTEMA ORGÂNICO AFETADO	CONDIÇÕES ADVERSAS	COMPLICAÇÕES GRAVES QUE INDICAM O TÉRMINO DA GESTAÇÃO
SNC	Cefaléia intensa; sintomas visuais	Eclâmpsia; PRES; cegueira cortical; deslocamento da retina; escala de Glasgow < 13; AIT; AVC; DNR
Cardiorrespiratório	Dor torácica; dispneia Saturação O ₂ < 97%	HAS grave não controlada (por um período de 12 horas apesar de doses máximas de hipotensores); SO ₂ < 90 %, necessidade de O ₂ > 50% por > 1h, de intubação, de suporte com drogas vasoativas; edema pulmonar; isquemia miocárdica ou infarto.
Hematológico	Leucocitose Plaquetopenia INR TTPA elevados	Plaquetas < 50.000/dl*; Necessidade de transfusão de qualquer hemoderivado.
Renal	Creatinina e ácido úrico elevados	IRA (creatinina > 1,5 mg/dl sem doença renal prévia; Necessidade de diálise (sem IRC prévia).
Hepático	Náuseas; vômitos Epigastralgia; Dor no QSDA, SGOT, SGTP, DHL, bilirrubinas elevados, Albumina plasmática baixa	Disfunção hepática (INR > 2 na ausência de CIVD ou uso de warfarin); Hematoma hepático com ou sem ruptura
Feto-placentário	CTG não reativa Oligoiidrânio CIUR Doppler da artéria umbilical com fluxo dialóstico ausente ou reverso	DPP; Onda A reversa no ducto venoso; morte fetal.

* No HCPA consideramos plaquetas < 100.000 como indicação de interrupção da gestação.

QSDA = quadrante superior direito do abdome;

PRES = síndrome de encefalopatia posterior reversível;

DNR = déficit neurológico reversível.

Adaptado de: Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. *Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy Hypertens.* 2014; 4(2):105-45. Review.⁽⁸⁾

CLASSIFICAÇÃO



Existem várias classificações descritas para os distúrbios hipertensivos na gravidez. Em 2013, a *International Society for the Study in Hypertension and Pregnancy* (ISSHP) revisou a classificação dos distúrbios hipertensivos na gestação (Quadro 2).

QUADRO 2. CLASSIFICAÇÃO DOS DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS DA GESTAÇÃO

1. Hipertensão crônica
2. Hipertensão gestacional
3. Pré-eclâmpsia com ou sem hipertensão crônica sobreposta
4. Hipertensão do avental branco

Adaptado de: *Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown A. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. Pregnancy Hypertens. 2014; 4(2):97-104.⁽⁵⁾*

HIPERTENSÃO ARTERIAL CRÔNICA

Hipertensão arterial crônica na gravidez é a ocorrência de HAS precedendo a gestação. Como muitas vezes não há registros de medidas de PA antes da gestação, considera-se HAS crônica quando a HAS é constatada no 1º trimestre da gestação ou, no máximo, até a 20ª semana. Na maioria dos casos a hipertensão crônica refere-se à hipertensão essencial, em geral associada à história familiar de hipertensão e frequentemente acompanhada de sobrepeso ou obesidade. Mais raramente pode haver hipertensão secundária. Pela faixa etária das gestantes, a hipertensão secundária, quando presente, em geral se deve à doença renal parenquimatosa subjacente, tais como glomerulonefrite e ou nefropatia de refluxo.

HIPERTENSÃO GESTACIONAL

É a hipertensão arterial que surge pela primeira vez após a 20ª semana da gestação, sem estar acompanhada de nenhum sinal, sintoma ou alteração laboratorial que caracterize a pré-eclâmpsia.

HIPERTENSÃO DO AVENTAL BRANCO

Cerca de 25% das pessoas que apresentam medidas aumentadas de PA no consultório têm hipertensão do avental branco. O diagnóstico pode ser confirmado por medidas seriadas (preferentemente feitas por enfermeiras) ou por monitorização ambulatorial da PA (MAPA). Há poucos estudos sobre a repercussão deste tipo de distúrbios na gestação, alguns apontando que em até 50% destes casos haja evolução para hipertensão gestacional ou PE.⁽⁵⁾

O diagnóstico de PE deve ser presumido nas gestantes em que hipertensão arterial e proteinúria significativa surgirem após a 20ª semana de gestação (exceto na mola hidatiforme, quando a PE pode surgir antes da 20ª semana). Se o aumento da PA e a proteinúria ocorrerem após a 20ª semana em uma primigesta com história familiar (principalmente irmã ou mãe) de PE ou eclâmpsia, a probabilidade de acerto no diagnóstico de PE será maior do que 90%.

Mesmo na ausência de proteinúria significativa, surgindo HAS após a 20ª semana, deve-se considerar o diagnóstico de PE se surgirem sinais de disfunção materna ou placentária (relação sFlit/PLGF > 85; PLGF < 36 pg/ml; creatinina >1,02 mg/dl; aumento de transaminases pelo > 2 vezes o limite superior normal; epigastralgia; estado mental alterado; cegueira; hiperreflexia com clônus, escotomas, turvamento visual, diplopia, Doppler da artéria oftálmica materna com peak/ ratio > 0,78; plaquetopenia < de 150.000/dl, CIVD, hemólise; CIUR assimétrico; Doppler umbilical com diminuição ou ausência de fluxo diastólico, fluxo diastólico reverso na umbilical, principalmente se presente também Doppler com incisura protodiastólica nas duas artérias uterinas maternas).

O ácido úrico sérico eleva se precocemente na PE e tem correlação positiva com lesões de aterosclerose do leito placentário e com recém-nascidos de menor peso (Ramos *et al.*, 1995), grau de hemoconcentração⁽¹⁰⁾ e gravidade da glomerulopatia.⁽¹¹⁾ Quando os níveis de ácido úrico estiverem acima de 4,5 mg/dL, esses serão anormais na gestação.⁽¹²⁾

A atividade diminuída da AT III (< 70%) correlaciona-se com a glomerulopatia renal, e sua medida pode ser importante no diagnóstico diferencial com HAS crônica.⁽¹³⁾ A calciúria está diminuída na PE e também pode ser útil no diagnóstico diferencial com hipertensão crônica. Uma calciúria de 24 horas abaixo de 100 mg sugere PE.⁽¹⁴⁾

Nas pacientes de alto risco para PE (Quadro 1), é prudente a realização de exames basais no início da gestação para posterior comparação. Essa avaliação deve restringir-se à medida das plaquetas, da creatinina, do ácido úrico e pesquisa de proteinúria basal (ex.: relação proteinúria/creatininúria em amostra urinária). Nessas pacientes, uma datação precisa da idade gestacional com exame ultras-sonográfico no 1º trimestre é fundamental. Uma avaliação Doppler das artérias uterinas após a 23ª semana de idade gestacional é útil para avaliar a presença ou não de uma adequada implantação placentária. As artérias uterinas com índices de resistência normais indicam baixa probabilidade de ocorrência de PE nessa gestação (alto valor preditivo negativo).^(15,16) No entanto, índices de pulsatilidade acima do percentil 95 para a idade gestacional e presença de incisura protodiastólica bilateral, além das 27 semanas, são sinais de invasão trofoblástica deficiente e conseqüente risco aumentado de PE e/ou CIUR.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE PRÉ ECLÂMPSIA E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA CRÔNICA

Quando a hipertensão e a proteinúria surgem pela primeira vez em uma primigesta após a 20ª semana da gestação, o diagnóstico de PE é facilmente inferido. Do mesmo modo, gestantes que apresentam níveis pressóricos elevados antes da 20ª semana ou mesmo antes do início da gestação devem ser diagnosticadas como portadoras de hipertensão arterial crônica. Contudo, o diagnóstico diferencial pode tornar-se difícil quando a gestante é vista pela primeira vez após a 20ª semana com hipertensão arterial e não sabe informar com precisão seus níveis pressóricos anteriores. Se a gestante não for primigesta e tiver ácido úrico sérico menor do que 4,5 mg/dL, uma calciúria de 24 horas > 100 mg, o diagnóstico de HAS crônica é mais provável. O diagnóstico definitivo de HAS somente ocorrerá no puerpério.



Os avanços do conhecimento da fisiopatologia da PE têm resultado na adoção de métodos de predição. Por meio de dados epidemiológicos, é possível reconhecer mulheres com maior possibilidade de desenvolver a doença⁽¹⁷⁾ (Quadro 1) e traçar uma estratégia de seguimento pré-natal diferenciado. Além de características clínicas, a literatura é rica em publicações em que métodos de predição são sugeridos. Entre as diversas alternativas destaca-se o uso do Doppler das artérias uterinas e a detecção de substâncias plasmáticas, como proteínas de origem placentária ou decorrentes do desequilíbrio angiogênico.

O Doppler das artérias uterinas realizado no primeiro ou segundo trimestre exibe acurácia limitada, além das dificuldades de assegurar padronizações e qualificações na sua aferição, além do custo do equipamento. Quanto aos marcadores plasmáticos, as várias alternativas também não exibem acurácia que possa justificar sua adoção na prática clínica. O uso de marcadores plasmáticos relacionados ao desequilíbrio angiogênese/antiangiogênese tem sido descrito na literatura como ferramenta promissora na detecção precoce de PE, porém estudos adicionais são necessários para definir métodos uniformes de quantificação e avaliar sua acurácia antes de recomendar seu uso na clínica corrente. Apesar do grande número de “fatores preditores”, não há evidências consistentes que identifiquem impacto destes métodos no prognóstico materno e perinatal. Desta forma, não há evidências consistentes para adotar o rastreamento universal na prática clínica além da identificação de risco clínico.



São considerados efetivos e recomendáveis, na prática clínica, apenas o uso de cálcio e aspirina em baixa dose. A suplementação com cálcio (carbonato de cálcio, 1.000-2.000 mg/dia) e o uso de pequenas doses diárias (50-150 mg) de aspirina para grupos de risco são as únicas alternativas que mostraram algum grau de efetividade, em ensaios clínicos randomizados (grau A de recomendação).

AGENTES ANTIPLAQUETÁRIOS

Desde 1985, vários estudos têm sido publicados analisando os efeitos do uso de doses baixas de aspirina para prevenção da PE. Em revisão sistemática publicada na Biblioteca *Cochrane*,⁽¹⁸⁾ incluindo 37.560 gestantes com risco moderado e alto para pré eclâmpsia, os autores concluíram que a aspirina em baixa dose (50-150 mg/dia) reduz em 17% o risco de desenvolver PE (RR: 0,83) com NNT de 72 gestantes.

Roberge et al.⁽¹⁹⁾ revisaram 42 ensaios clínicos randomizados (27.222 mulheres) que comparam AAS (50-150 mg 1x/dia) com controles. Quando confrontados com controles, AAS iniciada antes de 16 semanas, comparada com iniciada após a 16ª semana foi associada a uma grande redução na mortalidade perinatal (RR = 0,41 com IC 95%, 0,9-0,92 *versus* RR = 0,93 com IC 95% 0,73-1,19), pré-eclâmpsia (RR = 0,47 com IC 95% 0,36-0,62 *versus* RR = 0,78 com IC 95% 0,61-0,99), PE grave (RR = 0,18 com IC 95% 0,08-0,41 *versus* RR = 0,65 com IC 95% 0,40-1,07), CIUR (RR = 0,46 com IC 95% 0,33-0,64 *versus* RR = 0,98 com IC 95% 0,88-1,08), nascimento pré-termo (RR = 0,35 com IC 95% 0,22-0,57 *versus* RR = 0,90 com IC 95% 0,83-0,97).

A análise crítica dos diversos estudos permite concluir que, embora não haja qualquer benefício em prescrever aspirina para pacientes de baixo risco para PE, sua utilização na população de alto risco pode trazer benefício. Para as gestantes de risco (PE, eclâmpsia ou síndrome HELLP em gestação anterior, perda fetal recorrente ou síndrome dos anticorpos antifosfolipídeos), a aspirina deve ser administrada profilaticamente em baixas doses (50-150 mg), uma vez ao dia, à noite antes de dormir, e iniciada antes da 16ª semana. Embora possa ser mantida até o parto, sua suspensão após a 36ª semana é uma conduta racional, pois evitaria riscos potenciais de sangramento aumentado no parto.

O uso de heparina de baixo peso molecular (enoxaparina 40 mg/dia) ou heparina sódica (10.000-15.000 UI/dia) não está indicada para prevenção da PE para nenhum grupo de pacientes, baseado nas evidências atuais.

SUPLEMENTAÇÃO COM CÁLCIO

A utilização do cálcio baseia-se no fato de que a dieta com pouco cálcio tem sido relacionada à incidência aumentada de eclâmpsia. Além disso, em populações de baixa renda, mas que têm dietas ricas em cálcio, a incidência de PE e eclâmpsia é menor. Existem vários estudos correlacionando a suplementação de cálcio e as quantidades ingeridas de cálcio na dieta com os níveis pressóricos e a PE.

Conforme revisão da Biblioteca *Cochrane*,⁽²⁰⁾ em 12 estudos que incluíram 15.206 gestantes, a suplementação de cálcio reduziu o risco de PE (RR: 0,7) e de hipertensão (RR: 0,48). Esse efeito é maior entre gestantes de alto risco para PE e naquelas com dieta pobre em cálcio. Na população estudada, não houve aumento de eventos adversos maternos ou fetais. O maior estudo sobre suplementação de cálcio – realizado com gestantes de baixo risco – não demonstrou diminuição da frequência de PE,⁽²¹⁾ ao passo que a maioria dos ensaios clínicos randomizados feitos em gestantes de alto risco para PE tem demonstrado uma diminuição significativa.⁽²²⁾ Recomenda-se o uso de cálcio (1 g/dia) a partir da 12ª semana de gestação e somente para gestantes de alto risco para desenvolvimento de PE, especialmente àquelas com dieta pobre em cálcio.

RASTREAMENTO



Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da PE são primigestação, história prévia ou familiar de PE, hipertensão crônica, diabetes, colagenose, raça negra, obesidade e trombofilias (Quadro 3). Nestas pacientes, deve-se ter atenção especial no pré-natal para realizar o diagnóstico da pré-eclâmpsia o mais cedo possível.

QUADRO 3. FATORES DE RISCO PARA PE

FATORES DE RISCO	RISCOS
Evidência forte	
Diabete mellitus (DM)	RR: 2-3 e maior SE DM descompensado
Gestação gemelar	RR: 3 (2-4,2)
Irmã com PE	RR: 3,3 (1,5-7,5)
Irmã, mãe ou avó com eclâmpsia	Respectivamente 37%, 26% e 16% de PE
HAS crônica	25% desenvolvem PE sobreposta
PE em gestação prévia	25% de recorrência de PE
Hidropisia fetal (não imune)	RR: 10
Gestação molar	RR: 10
Nova paternidade	Risco semelhante ao da primigestação
SAAF	Aumenta o risco
Evidência média ou fraca	
IMC \geq 25,8	RR: 2,3-2,7
Idade materna > 40 anos	RR: 3-4
Uso de método anticoncepcional de barreira	Aumento do risco
Maior duração da atividade sexual	Diminuição do risco
Aborto prévio < 10 semanas com o mesmo pai	Diminuição do risco
Ganho excessivo de peso	Aumento do risco
Inseminação artificial	Aumento do risco
“Homem de risco” (parceira anterior teve PE)	RR: 1,8 (1,2-2,6)
Gestante que nasceu com baixo peso	Aumenta o risco
Sangramento no 1º trimestre	Aumenta o risco

RR - risco relativo; IMC - índice de massa corporal; evidência forte, vários estudos demonstraram risco; evidência média ou fraca, alguns estudos demonstraram a associação

Adaptado de: Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. *Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy Hypertens.* 2014; 4(2):105-45. Review.⁽⁶⁾; Correra Junior MD Aguiar, RA, Corrêa MD. *Fisiopatologia da pré-eclâmpsia: aspectos atuais. Femina.* 2009; 37(5):247-53.⁽²³⁾; Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. *Pre-eclâmpsia. Lancet.* 2005; 365(9461):785-99. Review.⁽²⁴⁾

PREDIÇÃO DA PRÉ ECLÂMPSIA

Devido à alta incidência e à gravidade da PE, têm sido feitas várias tentativas de se identificar as pacientes com maior risco de desenvolvê-la. Ter tido PE na gestação anterior confere um risco médio em torno de 15% para repetição de PE e de 22% para terem hipertensão gestacional. A recorrência é mais provável se a PE anterior teve início precoce, foi grave ou complicada por eclâmpsia ou síndrome de HELLP. Um IMC alto na PE anterior aumenta o risco de recorrência.⁽⁸⁾ Entre os vários testes que vêm sendo propostos para prever a ocorrência de PE, o mais utilizado na atualidade é a doppler fluxometria das artérias uterinas.

O estudo Doppler das artérias uterinas em pacientes de risco para PE, mostrando incisuras protodiastólicas persistentes além da 23ª semana de gestação, identifica uma circulação placentária de alta resistência, em geral fruto dessa deficiência de invasão vascular pelo trofoblasto e conseqüente risco aumentado de PE e/ou CIUR na gestação atual. Em revisão sistemática que incluiu 74 estudos com 79.547 pacientes, chegou-se à conclusão de que o estudo Doppler das artérias uterinas com 24 semanas é o melhor fator preditivo de PE. O Doppler deve ser considerado como positivo na presença de um índice de pulsatilidade alterado (acima do percentil 95 para a idade gestacional) em combinação ou não com a persistência da incisura protodiastólica bilateral nas artérias uterinas.⁽²⁵⁾ A presença dessas alterações no exame de velocimetria não é diagnóstico de PE, mas identifica, nas pacientes com risco clínico, maior chance de terem DHEG e/ou CIUR na gestação atual. A maior utilidade dessa avaliação Doppler repousa em seu alto valor preditivo negativo. Desse modo, se uma paciente que tem alto risco clínico para PE (p. ex., mãe e irmã com história positiva de PE) tiver um exame de doppler fluxometria indicando bom fluxo diastólico nas artérias uterinas após a 25ª semana, seu risco de desenvolver PE diminui. Em gestantes de baixo risco clínico para PE e CIUR, não há qualquer utilidade da avaliação Doppler das artérias uterinas, visto que esse exame não é capaz de identificar risco aumentado nessa população de gestantes.

A avaliação de biomarcadores para PE tem sido objeto de inúmeros estudos e poderá ser útil no diagnóstico precoce de PE. O ideal é que o biomarcador seja de fácil execução e baixo custo, além de permitir a detecção da DHEG o mais precocemente possível, de preferência no 1º trimestre da gestação, antes ainda de surgir hipertensão. Revisões recentes mostram que, até o momento, nenhum dos testes clínicos disponíveis alcançou um nível de sensibilidade ideal (> 90%) para predição de PE. Somente o Doppler realizado entre 20-24 semanas mostrou sensibilidade

> 60% para detecção de PE, particularmente se realizado em gestantes com risco aumentado no 2º trimestre, e para predizer PEG de início precoce.⁽²⁵⁻²⁹⁾

Nicolaides, por meio de um modelo matemático, classifica as gestantes em alto risco ($> 1/50$), risco intermediário ($1/51-1.000$) e baixo risco ($< 1/1000$) levando em conta o risco relativo da idade materna, da translucência nugal, da dosagem do beta-HCG e do PAPP-A em ter pré-eclâmpsia. Com isso, preconiza que gestante de baixo risco realize somente três consultas no pré-natal, enquanto as de alto risco realizem um maior número de consultas. Essa dinâmica de pré-natal tem sido criticada porque muitas gestantes, quando classificadas como baixo risco, poderiam ter retardado o diagnóstico de PE, especialmente as com início mais tardio da PE. Esse é um modelo de pré-natal para predição da pré-eclâmpsia a ser ainda efetivamente testado.⁽³⁰⁾

MODELO PARA PREDIÇÃO DE DESFECHOS MATERNS GRAVES



Von Dadelszen et al.⁽³¹⁾ desenvolveram um interessante e prático modelo para predição de desfechos maternos graves. Esse modelo, desenvolvido em quatro países (Canadá, Nova Zelândia, Austrália e Reino Unido) e validado externamente⁽³²⁾ pode auxiliar o clínico na avaliação do percentual de risco que sua paciente está correndo de ter um desfecho fatal ou uma complicação grave nos próximos sete dias. Para sua utilização, basta acessar o site fullPIERS calculator in three language e encontrar uma calculadora de risco (vide abaixo), no qual é necessário colocar dados da idade gestacional, presença ou não de dispneia ou dor torácica, saturação de O₂, dosagem de creatinina, plaquetas, SGOT ou SGPT e obter o percentual de ocorrência de complicações graves.

FIGURA 1.
CALCULADORA DE RISCO

EN FR ES

fullPIERS CALCULATOR ajuda

Idade Gestacional (Idade gestacional no parto, se diagnóstico de pré-eclâmpsia for pós-parto)

semanas dias

O paciente apresenta dor Torácica ou Dispneia?

Selecione ▼

SpO₂* (usar 97% se desconhecido):

%

Plaquetas (x109/L):

Creatinina (mg/dL):

Mudar para Unidades do Sistema Britânico

AST/SGOT (U/L):

CALCULAR

Probabilidade de desfecho adverso nas próximas:

%

Fonte: von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Cote AM, Douglas MJ, Gruslin A, Hutcheon JA, Joseph KS, Kyle PM, Lee T, Loughna P, Menzies JM, Merialdi M, Millman AL, Moore MP, Moutquin JM, Ouellet AB, Smith GN, Walker JJ, Walley KR, Walters BN, Widmer M, Lee SK, Russell JA, Magee LA; PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011; 377(9761):219-27.⁽³¹⁾



A HAS na gravidez pode gerar uma grande quantidade de complicações (Quadro 4), que invariavelmente necessitarão de avaliação e de manejo cuidadosos por parte da equipe médica.

QUADRO 4. COMPLICAÇÕES DA HAS NA GRAVIDEZ

SISTEMA AFETADO	DISTÚRPIO
Cardiovascular	HAS grave, edema pulmonar, TEP, acidentes vasculares
Renal	Oligúria, IRA
Hematológico	Hemólise, plaquetopenia, CIVD
Neurológico	Eclampsia, edema cerebral, AVC, PRESS
Oftalmológico	Amaurose, hemorragias retinianas, exsudatos, edema de papila
Hepático	Disfunção, isquemia, hematoma, ruptura capsular
Placentário	Isquemia, trombose, DPP, hipoperfusão fetal

INSUFICIÊNCIA RENAL

A glomeruloendoteliose capilar renal foi por muitos anos considerada a lesão característica da PE, sendo que alguns autores so consideravam o diagnóstico de certeza na presença dessa lesão renal. O dano na membrana glomerular provoca disfunção renal; a taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal estão diminuídos em relação as gestantes híginas. Ha hiperuricemia na PE, mas a elevação do ácido úrico plasmático é transitória (dependente da contração do volume plasmático), retornando a níveis normais após o parto. A insuficiência renal aguda (IRA) é um evento incomum na PE. A necrose cortical bilateral em geral está associada a hemorragia e a hipotensão excessiva.⁽³³⁾

Na maioria das vezes, a oligúria na PE tem causa pré-renal. Por isso, quando o débito urinário cair para níveis abaixo de 25 mL/h, deve se administrar 1.000 mL de solução salina em 30 minutos com exame clínico rigoroso, pelo risco de edema pulmonar. Se o débito urinário não normalizar, esta indicada a monitoração hemodinâmica central. Uma pressão capilar pulmonar (PCP) normal ou aumentada e uma concentração urinária aumentada significam que a oligúria é causada por espasmo arteriolar renal intrínseco provocado pelo angioespasmo. Outras vezes, a oligúria pode ser consequência de uma função ventricular diminuída. Essas pacientes, em geral, tem PCP muito elevada e edema pulmonar incipiente.

EDEMA PULMONAR

A maioria dos casos de edema pulmonar em gestantes esta associada a hipertensão de difícil controle. Na PE, o edema pulmonar ocorre com mais frequencia após o parto, associado a infusão excessiva de líquidos.

A etiologia do edema pulmonar na PE parece ser multifatorial. A redução na pressão coloidosmotica (PC), o aumento na permeabilidade capilar e a elevação na pressão hidrostática vascular produzem extravasamento de fluidos no interstício e no espaço alveolar. Em pacientes nao gestantes, a diminuição do gradiente PC/PCP tem sido correlacionada com o desenvolvimento de edema pulmonar. A gestação induz a diminuição na PC, sendo tal diminuição acentuada na PE.

O diagnóstico e o tratamento do edema pulmonar na PE são semelhantes ao de pacientes nao gestantes: oxigenoterapia, restrição hídrica, furosemida IV (80 mg inicialmente) e monitoração hemodinâmica central. A redução na pós-carga e obtida com o uso de vasodilatadores (hidralazina, nifedipina).

COAGULOPATIA

Pacientes com PE frequentemente apresentam anormalidades no sistema de coagulação. A diminuição da atividade da AT III (< 70%), o aumento no consumo do fator VIII e a elevação do fator IV plaquetário podem ser detectados antes das manifestações clínicas.⁽¹³⁾ Embora tendo alterações do sistema de coagulação desde o inicio da doença, nas pacientes com PE, a maior parte das alterações de coagulabilidade sanguínea ocorre devido a síndrome HELLP (plaquetopenia e disfunção hepática) e não a CIVD.

CONDUTA NA PRÉ ECLÂMPSIA



Independentemente da gravidade do quadro clínico, toda paciente com diagnóstico de PE deve ser hospitalizada para acompanhamento em unidade de gestação de alto risco. Qualquer paciente com PE, aparentemente com quadro benigno, pode subitamente desenvolver complicações graves o suficiente para resultarem em óbito materno e/ou fetal.

Fetos de mães com PE que permanecem internadas tem um risco de morte diminuído pela metade em comparação com os fetos das mães que não são internadas no hospital. Além disso, as pacientes com PE em regime hospitalar tem recém-nascidos com idade gestacional mais avançada no parto e com maior peso ao nascer.⁽³⁴⁾

TERAPIA ANTI-HIPERTENSIVA NA PRÉ ECLÂMPSIA

Hipertensão sistólica grave é um fator independente para AVC na gestação.⁽³⁵⁾ O objetivo do tratamento anti hipertensivo é proteger a gestante dos acidentes vasculares (AVC, ruptura de hematoma hepático). Em 2011, a OMS recomendou fortemente o tratamento anti-hipertensivo para pré-eclâmpsia grave com o intuito de diminuir a morbidade e mortalidade materna.⁽³⁶⁾ Gestantes hipertensas leves/moderadas com HAS de longa data e aquelas com HAS secundária e/ou com repercussão em órgãos alvo devem ser tratadas com anti-hipertensivos para que continuem normotensas. O estudo CHIPS demonstrou que o controle rigoroso da hipertensão arterial com o início do tratamento anti-hipertensivo, a partir de níveis de 140/90 mmHg, melhora o peso fetal, diminui as taxas de prematuridade, o diagnóstico de HAS grave, os casos de plaquetopenia e de transfusão. Este estudo nos orienta a iniciar o tratamento da hipertensão mais precocemente do que havíamos indicando.⁽³⁷⁾

HIPERTENSÃO ARTERIAL AGUDA

A droga de primeira escolha para o tratamento da crise hipertensiva é a nifedipina (VO) (Quadro 5). Pode-se, como alternativa, utilizar a hidralazina via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) com sucesso semelhante ao da nifedipina.⁽³⁸⁾ Entretanto, em metanálise de *Magee et al.*,⁽³⁹⁾ o uso da hidralazina para controle da crise hipertensiva apresentou desvantagens em relação a nifedipina e ao labetalol, evidenciando maior risco de hipotensão materna (RR: 3,29), descolamento de placenta (RR: 4,17), eventos adversos fetais e bradicardia fetal (RR: 2,04).

O labetalol é uma alternativa eficaz para o tratamento agudo da hipertensão na gestação, embora não esteja disponível comercialmente em nosso meio. O nitroprussiato de sódio deve ser reservado para casos de encefalopatia hipertensiva ou crise hipertensiva não responsiva aos demais tratamentos, e a dose sempre deve ser abaixo de 4 µg/kg/min, por bomba de infusão.^(15,38,40,41) Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, os inibidores ou bloqueadores da angiotensina, o diazóxido e o propranolol não devem ser utilizados na PE, pois produzem risco demasiado a saúde do feto.^(39,42)

QUADRO 5. TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL AGUDA (PA ≥ 160/110 MMHG)

1. Posicionar a paciente em decúbito lateral esquerdo.
2. Instalar soro glicosado a 5% em veia periférica.
3. Administrar nifedipina 10 mg, VO, e repetir 10 mg a cada 30 min., se necessário. Se não houver resposta adequada, administrar hidralazina 5 mg IV*. Se a PA não for controlada, repetir 5-10 mg a cada 20 min.
4. Verificar a PA materna de 5 em 5 min. por 20 min. após a medicação.
5. Avaliar a frequência cardiotocográfica (cardiotocografia) por pelo menos 20 min. após a medicação.
6. Repetir a medicação, se necessário (PA > 155/105 mmHg), até dose máxima de 30 mg para cada droga.
7. Manter a PA < 160/110 mmHg e > 135/85 mmHg.
8. Outras opções:
 - A. Labetalol** 20 mg IV em bolus e, se necessário, repetir 40 mg em 10 min. e até mais duas doses de 80 mg a cada 10 min. até uma dose máxima de 220 mg. Não utilizar em asmáticas ou naquelas com insuficiência cardíaca.
 - B. Nitroprussiato de sódio** 0,25 µg (kg/min) até o máximo de 4 µg (kg/min) e não usar por mais de 4 horas.

* Diluir uma ampola (20 mg 2 mL) em 3 mL de água destilada: cada mililitro terá 5 mg de hidralazina.

Adaptado de: Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000; 183(1):S1-S22.⁽¹⁵⁾

TERAPIA PREVENTIVA ANTICONVULSIVANTE

A droga de escolha para prevenção da eclampsia é o sulfato de magnésio, único fármaco com efeitos preventivos comprovados em relação às convulsões eclâmpicas. Ensaios clínicos randomizados comprovam que o sulfato de magnésio é superior a hidantoina, ao diazepam e ao placebo para prevenção da eclampsia e das convulsões recorrentes na eclampsia. O tratamento com sulfato de magnésio deve ser utilizado durante o trabalho de parto, previamente a cesariana ou

sempre que existirem sinais/sintomas compatíveis com iminência de eclâmpsia. O sulfato de magnésio reduz em 57% o risco de ocorrência de eclâmpsia e diminui o risco (RR: 0,55) de morte materna sem efeitos deletérios sobre o feto.⁽⁴³⁾

O sulfato de magnésio deve ser utilizado por até 24 horas após o parto nos casos de eclâmpsia e PEG. O sulfato de magnésio não é uma droga isenta de riscos, sua administração deve ser monitorada. Quando por via IV, utilizar bomba de infusão com controle rigoroso de enfermagem, para evitar os riscos de depressão e parada respiratória por superdosagem.

Apesar de a terapia com sulfato de magnésio ter sido mais efetiva do que o placebo para prevenção da eclâmpsia, mesmo nos casos de PEL, e seu uso não ter sido associado a desfechos materno-fetais desfavoráveis,^(43,44) existem controvérsias quanto ao seu uso em pacientes com PEL, tendo em vista a baixa incidência (0,6%) de eclâmpsia nessas pacientes. Nas pacientes com PEL, o NNT para prevenção de um caso é de 129, enquanto nas com PEG é de 36. A utilização racional do sulfato de magnésio, evitando-se o uso rotineiro no grupo sabidamente com PEL, possui um custo menor.

O uso de infusão de sulfato de magnésio em baixa dose (0,6 g/h) após dose de ataque padrão de 4 g IV se mostrou tão eficaz quanto o esquema tradicional de 5 g IM de 4/4 horas, com recorrência de 3,3% nas pacientes com MgSO₄ IM e 2% nas com infusão IV de 0,6 g/h.⁽⁴⁵⁾ Portanto, a infusão intravenosa contínua em dose baixa (0,6 g/h) pode ser uma alternativa, especialmente nas pacientes com incidência maior de efeitos colaterais ou, ainda, com comprometimento da função renal. A preferência é por terapia IV em bomba de infusão na concentração de 1 g/h. Os esquemas de utilização do sulfato de magnésio podem ser vistos nos quadros 6 e 7.

Simultaneamente ao tratamento da hipertensão grave e a prevenção da eclâmpsia, deve-se avaliar o grau de comprometimento materno-fetal. Havendo epigastralgia intensa e persistente, mormente se associada a níveis pressóricos muito elevados, pode estar havendo distensão da capsula hepática por hemorragia subcapsular. Nessa situação, é importante avaliar a loja hepática com ultrassonografia ou tomografia. A comprovação de hematoma implica a necessidade de um controle rigoroso da PA e a indicação de cesariana, pois, durante o período expulsivo, pode haver ruptura hepática. Além disso, devem ser solicitados exames laboratoriais para avaliar as funções renais e hepáticas e as possíveis alterações hematológicas (Quadro 8).

QUADRO 6. PREVENÇÃO DAS CONVULSÕES COM SULFATO DE MAGNÉSIO (MgSO₄ 7H₂O)

I. Dose de ataque:

4 g de MgSO₄ (8 mL de MgSO₄ 7H₂O a 50% diluído em 12 mL de água destilada) IV em 5-10 minutos.

II. Dose de manutenção IV:

0,6-2 g/h IV (diluir 10 mL de MgSO₄ 7H₂O a 50% em 240 mL de soro fisiológico e infundir em bomba na velocidade de 50 mL/h (1 g/h) ou 100 mL/h (2 g/h) continuamente. A cada 120 min., verificar se a diurese está preservada (> 25 mL/h) e se os reflexos tendinosos estão presentes.

III. Dose de manutenção IM*:

10 mL a 50% no quadrante superior externo da nádega a cada 4 horas (alternando as nádegas). Avaliar a diurese (> 25 mL/h) e os reflexos patelares antes de cada aplicação.

* Especialmente útil para transporte de pacientes em ambulância e em enfermarias, situações em que o controle da infusão IV é precário.

QUADRO 7. TERAPIA COM SULFATO DE MAGNÉSIO: SITUAÇÕES ESPECIAIS

I. Se houver lapso ≥ a 6 horas entre as doses de manutenção e a diurese for ≥ 25 mL/h, reiniciar o tratamento com dose de ataque.

II. Se a função renal estiver comprometida (creatinina sérica ≥ 1,3 mg/dL):

Aplicar metade da dose de manutenção

Medir o nível sérico de magnésio antes de cada nova dose

4-7 mEq/L: níveis terapêuticos

8-10 mEq/L: inibição dos reflexos tendinosos

> 10 mEq/L: risco de parada cardiorrespiratória

III. Comprometimento da função respiratória:

Depressão respiratória: 1 g de gliconato de cálcio IV e oxigenoterapia.

Parada respiratória: além do item a, intubação endotraqueal e ventilação assistida.

QUADRO 8. AVALIAÇÃO LABORATORIAL NA PE

SUSPEITA DIAGNÓSTICA	AVALIAÇÃO INICIAL	ACOMPANHAMENTO
Relação proteinúria/ creatininúria ou proteinúria em fita reagente	Oximetria de pulso Hemograma Creatinina Plaquetas Transaminase glutâmica oxalacética (TGO) ou DHL	Plaquetas Creatinina sérica TGO ou DHL

CONDUTA NA GESTAÇÃO COM IDADE GESTACIONAL > 36 SEMANAS OU COM MATURIDADE PULMONAR FETAL COMPROVADA

A cura da PE só ocorre após a retirada da placenta, por isso a conduta clínica depende basicamente de um balanço entre a gravidade da doença e a idade gestacional. Com o objetivo de diminuir o número de complicações maternas e fetais, é vantajoso que as pacientes sejam referidas para serviços terciários e que estes sigam protocolos preestabelecidos. Essas medidas levam a redução de 5,1% para 0,7% na ocorrência de eventos adversos maternos combinados.⁽⁴⁶⁾ Além disso, o parto antes das 37 semanas é um fator independente para proteger da recorrência de PE na gestação seguinte.⁽⁴⁷⁾ *Koopmans et al.*⁽⁴⁸⁾ randomizaram 756 pacientes com PEL ou hipertensão gestacional para conduta expectante ou indução do parto a partir da 36ª semana. No grupo da indução, ocorreram menos complicações maternas graves, sem diferença nas taxas de cesariana ou complicações perinatais. A indução planejada na PE com feto maduro diminuiu de maneira significativa a morbidade da PE com uma diminuição significativa do custo do atendimento.

A existência de um feto maduro é razão suficiente para que se faça o tratamento definitivo da enfermidade (nascimento). Portanto, toda gestante com feto perto do termo (idade gestacional \geq 36 semanas) e PE (mesmo na forma leve) deve ser manejada de acordo com os seguintes parâmetros:

- Internação da paciente em centro obstétrico.
- Tratamento dos episódios de hipertensão arterial aguda (Quadro 5).
- Prevenção das convulsões com $MgSO_4$ nas formas graves (Quadros 6 e 7).
- Avaliação do grau de comprometimento materno fetal.
- Interrupção da gestação, preferencialmente por indução do trabalho de parto.

CONDUTA NA GESTAÇÃO COM IDADE GESTACIONAL > 33 SEMANAS E < 36 SEMANAS

As gestantes com PE e feto pré-termo devem ser admitidas em um centro obstétrico de hospital com facilidades de unidade de tratamento intensivo (UTI) neonatal e materno, para avaliação e tratamento. O objetivo do manejo é alcançar a idade gestacional mais perto do termo, sem que isso signifique risco demasiado para a gestante e para o concepto.

Inicialmente, as terapias anti-hipertensiva e anticonvulsivante devem ser utilizadas da maneira citada anteriormente (Quadros 5, 6 e 7). O tratamento com sulfato de magnésio será suspenso se a conduta conservadora for adotada, e o uso de droga hipotensora (metildopa) reservado para os casos nos quais a PA ultrapassa níveis de segurança (PAS > 160 mmHg ou PAD > 110 mmHg) em que estejam presentes outros componentes de risco que indiquem uma interrupção imediata da gestação.

A avaliação do comprometimento materno pelo exame físico (PA, diurese, estado de consciência, saturação de O₂), a avaliação laboratorial (Quadro 8) e a pesquisa de comprometimento fetal são indicadas.

Após as primeiras 24 horas de observação e avaliação, é necessário decidir pela conduta conservadora ou pela interrupção da gestação. A definição do melhor momento de interrupção da gestação depende de vários fatores individuais, das condições de UTI neonatal e do grau de comprometimento materno e/ou fetal. Como regra geral, 1) se a PE for classificada como leve, ou seja, sem risco iminente para a saúde materna e fetal, a interrupção deveria ser postergada, se possível até a 36ª semana; 2) se a PE for classificada como grave (Quadro 9), a gravidez deveria ser interrompida.

Quando a conduta conservadora é adotada, a gestante deve permanecer hospitalizada, as atividades físicas devem ser restringidas (o repouso restrito ao leito deve ser evitado, pois não contribui para a estabilização do quadro clínico e aumenta o risco de trombose). A dieta pode ser livre e normossódica. O peso da gestante deve ser registrado a cada dois dias, e os sinais vitais devem ser avaliados somente durante o período de vigília, evitando-se acordar a paciente durante o sono. Semanalmente ou em prazo inferior a esse, em caso de necessidade clínica, deve-se fazer uma avaliação laboratorial (Quadro 8). O feto deve ser auscultado todos os dias, e o ritmo diário de movimentação fetal deve ser observado. Nas pacientes com PEL, recomenda-se a avaliação de bem-estar fetal uma vez por

semana e sempre que houver mudança do estado materno. A ecografia para verificar o desenvolvimento fetal e a avaliação da hemodinâmica feto-materno (doppler-fluxometria) devem ser realizadas no momento do diagnóstico de PE.

Para acompanhar o desenvolvimento fetal, a ecografia deve ser repetida a intervalos de, pelo menos, dez dias, devido a alta incidência de CIUR. A avaliação da circulação placentária pelo estudo Doppler das artérias umbilicais e o único teste de avaliação fetal com nível 1 de evidência que comprovadamente diminuiu a mortalidade perinatal em gestantes com HAS e CIUR.⁽¹⁵⁾ Portanto, o ideal é que pacientes com PE em conduta conservadora sejam submetidas a pelo menos uma avaliação Doppler a cada semana. A cardiotocografia anteparto e o perfil biofísico fetal podem ser utilizados de maneira complementar, quando o exame Doppler estiver alterado em gestações pré-termo e quando houver a necessidade ou a possibilidade de prolongar a gestação. Durante o trabalho de parto, a cardiotocografia com monitorização contínua ou intermitente da frequência cardíaca fetal e o teste de escolha para vigilância do feto.

A indução da maturidade pulmonar fetal com corticosteroides pode ser feita em gestações com menos de 34 semanas nas quais o nascimento estiver previsto para as próximas 24 ou 48 horas.⁽¹⁵⁾ Havendo indicação de cesariana eletiva (sem trabalho de parto), em gestante com menos de 39 semanas, o uso do corticoide para maturação pulmonar traz benefício por diminuir a necessidade de internação em UTI neonatal para ventilação mecânica do recém-nascido.^(49,50) Sempre que for indicada a interrupção de uma gestação com feto de menos de 36 semanas de idade gestacional, a paciente terá de ser internada ou transferida para um hospital de nível terciário de atenção de saúde.

QUADRO 9. INDICAÇÕES MATERNAS E FETAIS DE INTERRUPTÃO DA GESTAÇÃO NA PRÉ ECLÂMPسيا GRAVE ABAIXO DE 34 SEMANAS

MATERNAS	FETAIS
Síndrome HELLP	Crescimento fetal abaixo do percentil 5
Eclâmpسيا	Desacelerações fetais tardias repetidas na cardiocotografia
Edema pulmonar ou saturação de O ₂ < 94%	Doppler venoso com onda A patológica
PA sem controle apesar das medicações	Morte fetal
Cr sérica > 1,5 mg/dL ou oligúria (< 500 ml/ mL/24 h)	Suspeita de DPP, RUPREMA ou início de trabalho de parto
Suspeita de DPP, RUPREMA ou início de trabalho de parto	

Adaptado de: Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196(6):514.e1-9.(51); Haddad B, Sibai BM. Expectant management in pregnancies with severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009; 33(3):143-51. Review⁽⁵²⁾

CONDUTA NA GESTAÇÃO COM IDADE GESTACIONAL < 33 SEMANAS

Em gestantes com IG < 33 semanas e condição materno fetal estável, podemos optar por conduta conservadora com manejo assíduo de todos os parâmetros de bem estar materno fetal. Ao optar se por conduta expectante, deve se estar atento a qualquer sinal de descompensação clínica. Deve se ter especial atenção com o grau de plaquetopenia materna, que apresenta um indicador importante de morbimortalidade. Pacientes com PE e plaquetas entre 150.000 e 100.000 cels/mm³ já apresentam um aumento de morbimortalidade fetal e materna, que será tanto maior quanto menor for a contagem plaquetaria.

CONDUTA CONSERVADORA NA PRÉ ECLÂMPSIA GRAVE

A prevalência de PEG e de cerca de 1% das gestações, estando associada a deterioração progressiva do quadro materno fetal.^(51,52) Todas as gestantes com PEG devem ser internadas e, no manejo inicial, devem receber sulfato de magnésio e anti hipertensivos (PAS \geq 160 mmHg ou PAD \leq 110 mmHg).⁽⁵¹⁾ Na presença de eclâmpsia, edema pulmonar, coagulopatia e avaliação fetal não reativa, o parto deve ser realizado mesmo antes de completar a corticoterapia para maturidade fetal. No quadro 4, estão os principais parâmetros de interrupção da gestação.

Vários estudos^(51,52) descrevem as complicações no manejo conservador na PEG abaixo de 34 semanas, a saber: descolamento da placenta (16%-39%), morte perinatal (até 17%), fetos pequenos para a idade gestacional (IG) (até 70%), presença de testes fetais não reativos (26%-74%), edema pulmonar (até 8%), eclâmpsia (até 5,6%), síndrome HELLP (4%-27%) e falência renal (até 17%). O principal motivo para a interrupção gestacional nesse grupo de gestantes e a piora do estado fetal, portanto a avaliação fetal e materna deve ser diária, utilizando-se os vários métodos disponíveis. Se a gestação for de 32 semanas ou menos, mas houver risco de vida materno e/ou fetal, descolamento prematuro da placenta (DPP), síndrome HELLP, CIVD, eclâmpsia, hipertensão arterial grave (\geq 160/110 mmHg) incontrolável ou hematoma hepático, deve-se optar pela interrupção.

O estudo prospectivo fullPIERS⁽³¹⁾ avaliou a ocorrência de desfechos maternos graves (morte materna e complicações com risco de vida) de 2.023 mulheres em quatro países (Canadá, Nova Zelândia, Austrália e Reino Unido) em gestantes com PE que internaram em hospitais de nível terciário para acompanhamento. Houve complicações graves em 261 mulheres (5%). Os preditores para estas complicações foram: IG < 34 semanas, dor torácica, dispneia, baixa saturação de O₂, plaquetopenia, aumento da creatinina sérica e alteração nas transaminases hepáticas (SGOT). Os autores evidenciaram também que solicitar medida de DHL quando enzimas hepáticas estão normais e redundantes e deve ser evitado, que só é necessário dosar uma das enzimas hepáticas (SGOT ou SGPT) e que não é necessário solicitar testes de coagulação.

Alguns autores recomendam tentar conduta conservadora em mulheres com PEG e que receberam betametasona somente até a 32ª semana, pela justificativa de que o risco de complicações maternas graves não é compensado pelo ganho adicional de maturidade fetal.⁽⁵³⁾



O acrônimo HELLP significa hemólise, aumento de enzimas hepáticas (elevate d liver enzymes) e plaquetopenia (low platelets) (Quadro 10). A fisiopatologia desta doença não está esclarecida, mas pode ser considerada o comprometimento hepato-hematológico da PE. A síndrome HELLP desenvolve-se em 0,1 a 0,8 de todas as gestações e 10% a 20% das gestantes com pré-eclâmpsia grave/eclâmpsia. Cerca de um terço dos diagnósticos de síndrome HELLP e realizado no período pós-parto. Nas pacientes com diagnóstico anteparto, 10% dos diagnósticos foram realizados antes da 27ª semana, 20% após a 37ª semana e 70% entre a 27ª e 37ª semana.^(54,55)

A síndrome HELLP esta relacionada a anemia hemolítica microangiopática e ao vasoespasmos no fígado materno. A sintomatologia geralmente é pobre, podendo-se encontrar mal-estar, epigastralgia, náuseas e cefaleia. O grau de suspeita clínica dos casos de síndrome HELLP é muito importante. Na presença de trombocitopenia em uma paciente com PE, deve-se pensar fortemente em síndrome de HELLP. Muitos casos passam dias com uma sintomatologia vaga de mal-estar, com a paciente referindo sintomas inespecíficos, semelhante a um resfriado, com dorimento generalizado, náuseas e dor epigástrica. Alguns estudos apontam prevalências variáveis dos principais sintomas como sensação de mal-estar (50% a 90%), dor em hipocôndrio direito ou epigastralgia (30% a 90%), náuseas e vômitos (20% a 50%), sendo que a proteinúria pode estar ausente.^(56,57)

A confirmação diagnóstica da síndrome HELLP é laboratorial (Quadro 10), utilizando-se como parâmetros laboratoriais os descritos por Sibai.⁽⁵⁴⁾ A trombocitopenia é a principal e mais precoce modificação laboratorial encontrada. Anormalidades da coagulação como alteração do tempo de protrombina, tempo parcial da tromboplastina e fibrinogênio não são comuns de aparecer. Quando a plaquetopenia é grave, abaixo de $50.000/\text{mm}^3$, produtos da degradação da fibrina e ativação da antitrombina III tornam-se presentes, indicando o início de um processo de coagulação intravascular. Eventualmente, pacientes com síndrome HELLP apresentam diástase hemorrágica, com sangramento em múltiplos locais (hematuria, hematemesa, sangramento na ferida operatória). A fragmentação das hemácias esta presente na síndrome de HELLP, mas a quantidade de fragmentação não esta associada a gravidade da disfunção multiorgânica, mas representa o envolvimento do sistema endotelial na microcirculação. A fragmentação é resultado da passagem das hemácias pelos pequenos vasos danificados.

A disfunção hepática pode ser medida por diversos parâmetros, como o aumento da desidrogenase láctica (LDH ou DHL) e das transaminases (TGO e TGP). A disfunção renal dependerá da gravidade do quadro instalado, podendo ser diagnosticada em até 46% dos casos de síndrome HELLP.⁽⁵⁸⁾ Após as disfunções hepática e renal instaladas, a paciente poderá apresentar dano pulmonar com CIVD, caracterizando uma disfunção multiorgânica. Em menos de 2% dos casos de síndrome HELLP forma-se um hematoma hepático. O diagnóstico pode ser feito por ultrassonografia, e o tratamento varia desde terapia conservadora até manejo cirúrgico em casos de ruptura hepática.⁽⁵⁹⁾ Na presença de hematoma hepático sem ruptura, esta indicada a cesariana, e não deve ser realizada a exploração cirúrgica pelo risco de ruptura naquele momento.

QUADRO 10. DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE HELLP

	EXAME	PARÂMETRO
Hemólise Esfregaço de sangue periférico (esquistocitose, anisocitose, equinocitose, pecilocitose)	Bilirrubinas	> 1,2 mg/dl
	LDH ou DHL	≥ 600 U/L
Alteração Função Hepática	TGO	≥ 70 UI
Paquetopenia	Plaquetas	< 100.000/mm ³

Fonte: 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.⁽⁵⁴⁾

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

É fundamental a realização do diagnóstico diferencial entre síndrome HELLP e as demais patologias, principalmente hemorrágicas e hepáticas, que podem ocorrer no ciclo gravídico puerperal. Entre as principais, destacamos hepatite aguda, colecistite, pancreatite, lúpus, fígado gorduroso da gestação, púrpura trombocitopenica, síndrome hemolítico-urêmica e choque séptico ou hemorrágico, entre outras. As complicações graves da síndrome HELLP cursam com hemorragia (SNC; fígado; ferida operatória; DPP).

A plaquetopenia < 50.000/mm³, está associada a ocorrência de CIVD e é um forte indicador de complicações hemorrágicas. A presença de cefaleia, de alterações visuais e de epigastralgia aumenta significativamente o risco de eclampsia.

Em estudo brasileiro⁽⁶⁰⁾ realizado entre 105 pacientes com HELLP, as principais complicações encontradas foram hemorragias (34%), oligúria (47%), insuficiência renal aguda (20%), edema agudo de pulmão (7%), necessidade de hemotransfusão (33%) e óbito materno (4%). Estes dados comprovam a gravidade desta síndrome e a importância de manejo em centro terciário com equipes experientes. O fator mais importante para diminuição da morbimortalidade materna e o diagnóstico precoce. Este diagnóstico deve ser feito ainda na fase assintomática, com a pesquisa laboratorial de plaquetopenia, hemólise e alterações hepáticas em todas as pacientes com PE. Embora a principal causa de icterícia na gestação seja a hepatite, na sua presença deve-se sempre descartar a síndrome HELLP com hemólise avançada.

CONDUTA NA SÍNDROME HELLP

Assim como a eclâmpsia, a síndrome HELLP deve ser vista como emergência obstétrica que requer atendimento imediato. As bases do tratamento são a prevenção das complicações hemorrágicas e da eclâmpsia, o controle da hipertensão arterial grave e o desencadeamento do parto.

O momento da interrupção pode ser programado na dependência da gravidade de cada caso e da idade gestacional. Em gestações acima de 34 semanas, deve-se iniciar a indução do parto imediatamente controlando simultaneamente a crise hipertensiva, utilizando sulfato de magnésio e utilizando hemoderivados quando indicado (ver capítulos hemoterapia e hipertensão na gestação). Nas gestantes com menos de 34 semanas, na ausência de complicações graves, como hematoma hepático, plaquetopenia grave e eclâmpsia, deve-se realizar corticoterapia para maturação pulmonar antes de interromper a gestação. *O'Brien et al.*⁽⁶¹⁾ propõem passos fundamentais para atendimento da síndrome HELLP:

1. Ter alta suspeita diagnóstica nas gestantes com PE;
2. Realizar exames laboratoriais e diagnósticos diferenciais;
3. Avaliar as condições materna e fetais;
4. Controlar a pressão arterial;
5. Estabilizar o quadro: acesso venoso; administrar sulfato de magnésio e anti-hipertensivos;
6. Considerar uso de corticoide para maturidade fetal;
7. Hemoterapia se necessário;
8. Verificar se há necessidade de exame de imagem hepática (epigastralgia);
9. Avaliar com anestesista a técnica a ser adotada, se indicada cesariana;

10. Manejar ativamente o trabalho de parto ou planejar a cesariana com técnica própria;
11. Planejar do atendimento em UTI materna e neonatal se necessário;
12. Fazer avaliação laboratorial a cada 6-24 horas, dependendo da gravidade do quadro, ate a estabilização desse;
13. Manter o uso de anti-hipertensivos e sulfato de magnésio no puerpério;
14. Fazer aconselhamento para gestações futuras.

Como as pacientes com síndrome HELLP devem ter seu manejo realizado em centros terciários com UTI materna e neonatal, recomenda-se a transferência imediata dos casos suspeitos, em ambulância adequada com a presença de médico socorrista após contato com a maternidade de referencia. A paciente deve estar em uso de sulfato de magnésio endovenoso, mas se não houver a disponibilidade de bomba de infusão, deve receber a dose de ataque endovenosa, evitando-se o esquema IM intramuscular se houver plaquetopenia $< 100.000/\text{mm}^3$ pelo risco de hematoma no glúteo. O MgSO_4 deve ser iniciado imediatamente e mantido por ate 24 horas após o parto, sendo feitos os controles de diurese, de reflexos tendinosos e da frequência respiratória (Quadro 10).

As condições fetais, a idade gestacional e a avaliação do colo utero (escore de Bishop) são fundamentais na decisão da via de parto. Abaixo de 30 semanas com ausência de trabalho de parto e escore de Bishop < 5 , a recomendação é de cesariana eletiva após iniciar sulfato magnésio.⁽⁶⁾ Em gestantes com menos de 32 semanas e fetos com crescimento restrito e alteração do Doppler de artéria umbilical, deve-se, preferentemente, realizar cesariana, excetuando-se os casos já em trabalho de parto.⁽⁶¹⁾ As demais pacientes podem ser submetidas a indução de parto. O bloqueio anestésico do nervo pudendo deve ser evitado pelo risco de hematoma. As cesarianas devem ser realizadas por profissionais experientes dentro da melhor técnica operatória e com atenção para hemostasia no transoperatório. Na presença de plaquetopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$), recomenda-se a laparotomia mediana infraumbilical para diminuir o risco de hematomas no descolamento aponeurótico. Havendo plaquetopenia abaixo de $75.000/\text{mm}^3$, deve-se evitar o bloqueio anestésico peridural ou subdural e realizar anestesia geral. O uso de um dreno de aspiração e recomendado nas pacientes mais graves e, especialmente, naquelas com CIVD, facilitando o controle pós-operatório. Podem ser utilizados o Dreno Portovac (polietileno com janelas) ou Blake (silicone, macio, drenagem continua), sendo que este último possui a vantagem da drenagem continua e por não ser fenestrado gera menos problemas de obstrução por pequenos coágulos. Estes devem ser retirados de 24 a

48 horas após a cesariana na dependência da evolução do quadro clínico cirúrgico da paciente e da quantidade de drenagem. Deve-se ter bastante atenção com a perda sanguínea puerperal e com o risco de hipotonia uterina. Deste modo, o uso profilático de ocitocina IV e misoprostol (retal ou intrauterino) e de extrema valia.

USO DE CORTICOIDE PARA RESGATE DE PLAQUETOPENIA

Os corticosteroides têm sido utilizados para o tratamento de mulheres com síndrome HELLP, especialmente naquelas com plaquetas abaixo de $50.000/\text{mm}^3$. O mecanismo de ação aventado inclui redução da adesão de plaquetas, redução na remoção pelo baço de plaquetas e aumento na ativação de plaquetaria. Atualmente, esta em andamento um estudo brasileiro (COHELLP) com o objetivo de verificar a eficácia do uso de dexametasona nas pacientes com HELLP e plaquetopenia < 50.000 .

Alguns centros utilizam dexametasona 10 mg intravenosa a cada 12 horas antes do parto e no pós-nascimento até a recuperação laboratorial. Alguns estudos demonstraram melhora da plaquetopenia e dos demais exames laboratoriais com essa prática, além da diminuição da necessidade de transfusões, a hipertensão e uso de anti-hipertensivos, apresentando um quadro de recuperação pós parto com menor morbidade.⁽⁶²⁾ Entretanto, outros estudos não obtiveram o mesmo resultado.⁽⁶³⁾ Ainda carecemos de evidências mais consistentes sobre o benefício da corticoterapia na morbimortalidade materna. Em revisão sistemática recente da Biblioteca *Cochrane*, a conclusão é que não há evidência suficiente para o uso rotineiro de esteroides na síndrome HELLP e o uso desses pode ser justificado em situações especiais em que o aumento das plaquetas seja importante.⁽⁶⁴⁾ A dexametasona endovenosa pode ser utilizada em casos com plaquetas abaixo de $50.000/\text{dL}$, que vão para cesariana até o momento do nascimento. Esta recomendação pode abrir uma janela de oportunidade, resgatando a plaquetopenia mesmo que temporariamente, permitindo, por exemplo, o uso de anestesia por bloqueio em uma cesariana.

TRANSFUSÃO DE SANGUE E PLAQUETAS

Na presença de sangramento anormal e síndrome de HELLP, ou na presença de trombocitopenia grave (< 20.000 plaquetas), mesmo sem sangramento, a transfusão de concentrado de plaquetas esta sempre indicada. Se a paciente for submetida a cesariana, recomenda-se a transfusão de plaquetas quando a contagem for menor do que $50.000/\text{mm}^3$. Cada unidade de concentrado de plaquetas eleva as plaquetas em cerca de 5.000 mm^3 a 10.000 mm^3 em um adulto de 70 kg .⁽⁶¹⁾

CONDUTA NO PÓS-PARTO

O período pos parto continua extremamente crítico. Em geral, nas primeiras 24 horas de puerpério, há uma piora transitória do quadro clínico, devido ao consumo de plaquetas e fatores de coagulação. Essa piora é mais acentuada quando o nascimento ocorre por cesariana. Não devemos, portanto, nos espelhar no processo pós-operatório da pré-eclâmpsia. Muitas das mortes maternas têm ocorrido no período pos parto devido às complicações hemorrágicas e a algum grau de pouca importância dada aos cuidados nesse período. Mesmo que a paciente não tenha ainda parâmetros clínicos para uma internação em unidade de tratamento intensivo, ela deve ser internada nesse tipo de unidade para controlar de pronto qualquer tipo de alteração pós parto. O controle laboratorial será realizado utilizando-se os mesmos parâmetros do diagnóstico (plaquetas, DHL, TGO, bilirrubinas). A diurese deve ser controlada e mantida acima de 25 ml/h . A hipertensão arterial deve ser mantida abaixo de $160/100 \text{ mmHg}$. Havendo diurese espontânea acima de 25 ml/h , creatinina normal, queda no DHL, melhora nos níveis de plaquetas e transaminases hepáticas, podemos considerar que a doença entrou em remissão.



A via de parto preferencial na PE deve ser a vaginal, não havendo contraindicação para procedimentos de maturação cervical (sonda Foley; análogos de prostaglandinas) e reservando-se a cesariana para indicações obstétricas habituais. Durante o primeiro ou o segundo períodos do parto, deve se manter vigilância constante da frequência cardíaca fetal (FCF). A presença de hiperatividade uterina, tônus uterino aumentado, sangramento vaginal ou desacelerações patológicas da frequência cardíaca fetal devem ser vistos como sinais de possível descolamento prematuro da placenta.

Para anestesia na cesariana, os bloqueios peridural ou subdural podem ser utilizados. Nessa situação, é importante hidratar a paciente com infusão de 1.000 ml de ringer lactato ou soro fisiológico, previamente ao bloqueio simpático, para evitar hipotensão grave com diminuição na perfusão tecidual de órgãos vitais (rins e placenta).

Além disso, enquanto a paciente permanecer em posição supina durante a cesariana, deve se colocar um coxim sob o flanco direito da gestante, diminuindo, desse modo, a compressão do útero sobre os grandes vasos do abdome. Caso ainda ocorra hipotensão grave, será preciso infundir líquidos para preencher o espaço vascular dilatado, evitando-se a utilização de substâncias vasopressoras. Em situações de urgência ou quando houver DHEG complicada (eclampsia, síndrome de HELLP, coagulação intravascular disseminada – CIVD), é preferível optar pela anestesia geral. Nessa eventualidade, é importante alertar o anestesiológico sobre o uso do sulfato de magnésio, cuja ação curarizante pode somar-se perigosamente a da succinilcolina.

Em geral, o quadro hipertensivo desaparece ou melhora substancialmente nas primeiras 24 horas de puerpério, embora os sintomas possam permanecer até seis semanas após o parto. Se a PA estiver < 150/100 mmHg, a paciente poderá ter alta hospitalar sem terapia anti hipertensiva e ser avaliada semanalmente em regime ambulatorial até o desaparecimento dos sinais de PE.

CONDUTA NA GESTAÇÃO COM IDADE GESTACIONAL < 24 SEMANAS

A presença de PEG no 2º trimestre e, especialmente abaixo de 25 semanas, esta associada a altos índices de mortalidade perinatal (até 83%) e complicações maternas (27%-71%), incluindo morte materna.^(51,65) A realização imediata do parto esta associada a baixa chance de sobrevida fetal, enquanto o prolongamento da gestação pode aumentar um pouco a chance de sobrevida fetal, mas acrescenta um risco importante de morbimortalidade materna. O manejo ideal nesses casos ainda não está estabelecido, sendo motivo de inúmeros estudos e discussões na literatura. Alguns autores⁽⁵¹⁻⁵³⁾ recomendam, nesses casos, a interrupção da gestação após discussão com o casal e obtenção de registro escrito de consentimento informado. Quando a opção for por conduta expectante, a avaliação materno fetal devera ser diária, controlada em centros com médicos obstetras, neonatologistas e intensivistas com experiência em obstetrícia de alto risco.

HIPERTENSÃO PERSISTENTE PÓS-PARTO

As pacientes hipertensas crônicas podem desenvolver encefalopatia hipertensiva, edema pulmonar e insuficiência cardíaca no puerpério, sendo esses eventos mais frequentes naquelas com PE sobreposta, doença cardíaca ou renal prévia descolamento de placenta ou com PA de difícil controle. Nas pacientes que se mantêm hipertensas, deve se utilizar medicamentos VO para seu controle. Nas demais, pode se realizar o controle da PA semanalmente por um mês; após, em intervalos de três a seis meses por um ano.

Ao se prescrever os anti-hipertensivos, deve se lembrar que a grande maioria e excretada no leite humano, podendo ser absorvida pelo recém-nascido. Embora haja escassez de bons estudos em relação ao uso de anti-hipertensivos na lactação, parece razoável recomendar que os diuréticos devam ser evitados, devido ao seu potencial de suprimir a lactação. A exposição neonatal a metildopa, labetalol, captopril e nifedipina e considerada segura, sendo boa opção no período da amamentação.

O atenolol e o metoprolol devem ser evitados por maior concentração no leite com potenciais efeitos no recém-nascido.⁽⁶⁶⁾ Nas pacientes com pré-eclâmpsia grave, mas não nas com pré-eclâmpsia leve ou sobreposta, o uso de furosemida 20 mg/dia no pós-parto melhora o controle pressórico e diminui a necessidade de uso de drogas anti-hipertensivas.⁽⁶⁷⁾

ACONSELHAMENTO E PROGNÓSTICO PÓS PARTO

As pacientes devem ser acompanhadas no puerpério e, se permanecerem hipertensas, por no mínimo 12 semanas. Hipertensão arterial persistente após esse período deve ser considerada como hipertensão crônica. As pacientes que apresentam PE antes da 30ª semana de gestação tem chance de recorrência de 10% na próxima gestação, podendo ser maior a chance em mulheres negras. A síndrome HELLP ocorre em cerca de 5% das vezes. A recorrência da PE também é maior entre as múltiparas do que entre as que tiveram a doença na primeira gestação, especialmente se houver a troca de parceiro na próxima gestação.

Aparentemente, a gestação humana é um excelente teste de estresse cardiovascular, e a ocorrência de pré-eclâmpsia, especialmente a de início precoce (<32 semanas), significa uma falha na capacidade cardiovascular daquela gestante. Cada vez mais surgem na literatura, em estudos com seguimento de muitos anos, dados apontando uma relação positiva entre pré-eclâmpsia/eclâmpsia e hipertensão arterial, doença cardiovascular, AVC isquêmico e mortalidade precoce no futuro.⁽⁴⁶⁾

Um estudo populacional⁽⁶⁸⁾ demonstrou associação entre a ocorrência de insuficiência renal crônica (IRC) e história previa de PE. A ocorrência de PE na primeira gestação esteve associada a um risco de 4,7 vezes maior (3,6-6,1) de desenvolver IRC, e esse risco foi ainda maior (15,5 vezes) nas mulheres que haviam desenvolvido PE em duas ou três gestações. O estudo concluiu que a PE é um marcador de risco para desenvolvimento futuro de IRC. Em outro estudo de base populacional da Noruega, *Irgens et al.*⁽⁶⁹⁾ comprovaram que pacientes com pré-eclâmpsia tem um risco 20% maior de morte por doença cardiovascular (RR = 1,2 [1,02-1,37]) do que a população sem pré-eclâmpsia e, quando essa ocorre em idades gestacionais mais precoces associadas a prematuridade, o risco é quase oito vezes maior (RR = 8,12 [4,31-15,33]). Pacientes com história de PE há mais de dez anos apresentavam pressão arterial diastólica e índice de massa corporal (IMC) maior do que os controles.⁽⁷⁰⁾

Por estes motivos, sempre após a alta hospitalar de pacientes que tiveram PE, em especial aquelas com PE diagnosticada antes da 32ª semana, a mulher deve ser orientada para manter uma vida saudável sobre o ponto de vista cardiovascular e metabólico. Nessas pacientes, mais do que em todas as outras, orientações quanto a evitar o tabagismo, a obesidade, a hiperglicemia e a hipercolesterolemia, assim como a prescrição de exercícios físicos e dieta e uma obrigação médica.

REFERÊNCIAS

Parte do texto foi utilizado dos capítulos de: Martins Costa SH, Ramos JG, Vettorazzi J, Barros E. Doença hipertensiva na gravidez e de Martins Costa S, Ramos JG, Valério EG, Vettorazzi J. Eclampsia, síndrome HELLP e fígado gorduroso agudo da gestação. In: Freitas F, Martins Costa SH. Rotinas em obstetrícia. 7a ed. Sao Paulo: Artmed; 2017.

1. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Sep;170(1):1-7. Review.
2. Giordano JC, Parpinelli MA, Cecatti JG, Haddad SM, Costa ML, Surita FG, Pinto E Silva JL, Sousa MH. The burden of eclampsia: results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil. *PLoS One.* 2014; 9(5):e97401.
3. de Oliveira LG, Karumanchi A, Sass N. Pre-eclampsia: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010; 32(12): 609-16.
4. Smets EM, Visser A, Go AT, van Vugt JM, Oudejans CB. Novel biomarkers in pre-eclampsia. *Clin Chim Acta.* 2006; 364(1-2):22-32.
5. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014; 4(2):97-104.
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(5):1122-31.
7. Martins-Costa SH, Vettorazzi J, Valerio E, Maurmman C, Benevides G, Hemessath M, Barros EG, Ramos JG. Protein creatinine ratio in random urine sample of hypertensive pregnant women: maternal and perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy.* 2011; 30(3):331-7.
8. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2014; 4(2):105-45. Review

9. Ramos JG, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YL, Barros EG. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy*. 1999;18(3):209-18.
10. Beaufils M, Uzan S, DonSimoni R, Brault D, Colau JC. Metabolism of uric acid in normal and pathologic pregnancy. *Contrib Nephrol*. 1981; 25:132-6.
11. Pollak VE, Nettles JB. The kidney in toxemia of pregnancy: a clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine (Baltimore)*. 1960; 39:469-526.
12. Chesley, L.C. Hypertensive disorders in pregnancy. New York: Appleton Century Crofts; 1978.
13. Weiner CP. Disseminated intravascular coagulopathy associated with pregnancy. In: Clark SL, DB Cotton DB, Hankins GD, Phelan FP, editors. *Critical care obstetrics*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1991. p. 180-99.
14. Ramos JG, Martins-Costa SH, Kessler JB, Costa CA, Barros E. Calciuria and pre-eclampsia. *Braz J Med Biol Res*. 1998; 31(4):519-22.
15. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183(1):S1-S22.
16. Yu CK, Papageorghiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaidis KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003; 22(3):233-9.
17. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005; 330(7491):565. Review.
18. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD004659. Review.
19. Roberge S, Nicolaidis KH, 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(5):491-9.
20. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD001059. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(8):CD001059.

21. Levine RJ, Hauth JC, Curet 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. *N Engl J Med*. 1997; 337(2):69-76.
22. Norwitz ER, Robinson JN, Repke JT. Prevention of preeclampsia: is it possible? *Clin Obstet Gynecol*. 1999; 42(3):436-54. Review.
23. Correra Junior MD Aguiar, RA, Correa MD. Fisiopatologia da pre eclampsia: aspectos atuais. *Femina*. 2009; 37(5):247-53.
24. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005; 365(9461):785-99. Review.
25. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dallenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, Lapaire O. Potential markers of preeclampsia--a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:70.
26. Cnossen JS, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Leeflang MM, Meads CA, Hyde C, Khan KS. Are tests for predicting pre-eclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88(7):758-65.
27. Giguere Y, Charland M, Bujold E, Bernard N, Grenier S, Rousseau F, Lafond J, Legare F, Forest JC. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem*. 2010; 56(3):361-75.
28. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, Thorp JM Jr, Mercer BM, Peaceman AM, Ramin SM, Carpenter MW, Iams JD, Sciscione A, Harper M, Tolosa JE, Saade G, Sorokin Y, Anderson GD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol*. 2012; 119(6):1234-42.
29. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, Pape J, Dudenhausen JW, Denk B, Stepan H. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202(2):161.e1-161.e11.
30. Nicolaidis KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther*. 2011; 29(3):183-96.

- 31.** von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Cote AM, Douglas MJ, Gruslin A, Hutcheon JA, Joseph KS, Kyle PM, Lee T, Loughna P, Menzies JM, Merialdi M, Millman AL, Moore MP, Moutquin JM, Ouellet AB, Smith GN, Walker JJ, Walley KR, Walters BN, Widmer M, Lee SK, Russell JA, Magee LA; PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011; 377(9761):219-27.
- 32.** Akkermans J, Payne B, von Dadelszen P, Groen H, Vries Jd, Magee LA, Mol BW, Ganzevoort W. Predicting complications in pre-eclampsia: external validation of the fullPIERS model using the PETRA trial dataset. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 179:58-62.
- 33.** Barron, WM. Hypertension. In: Barron WM, Lindheimer, MD. *Medical disorders during pregnancy*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1995. Cap. 1. p. 1-36.
- 34.** Barton JR, Witlin AG, Sibai BM. Management of mild preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 1999; 42(3):455-69. Review.
- 35.** Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(2):246-54.
- 36.** World Health Organization (WHO). *WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia*. Geneva: World Health Organization; 2011.
- 37.** Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, Singer J, Gafni A, Gruslin A, Helewa M, Hutton E, Lee SK, Lee T, Logan AG, Ganzevoort W, Welch R, Thornton JG, Moutquin JM. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015; 372(5):407-17.
- 38.** Martins Costa S, Ramos JG, Barros E, Bruno RM, Costa CA, Goldin JR. Randomized, controlled trial of hydralazine versus nifedipine in preeclamptic women with acute hypertension. *Clin Exp Hypertens (B)*; 1992; 11(1):25-44.
- 39.** Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ*. 2003; 327(7421):955-60.
- 40.** Montan S. Drugs used in hypertensive diseases in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004; 16(2):111-5. Review.

- 41.** Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med.* 1996; 335(4):257-65. Review.
- 42.** Paula LG, Martins Costa S. Tratamento anti hipertensivo na gestacao e lactacao. *Femina*, 2003; 3(9):803-8.
- 43.** Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D; Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002; 359(9321):1877-90.
- 44.** Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, Mabie BC, Sibai BM. Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2003; 101(2):217-20.
- 45.** Chowdhury JR, Chaudhuri S, Bhattacharyya N, Biswas PK, Panpalia M. Comparison of intramuscular magnesium sulfate with low dose intravenous magnesium sulfate regimen for treatment of eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009; 35(1):119-25.
- 46.** von Dadelszen P, Magee L. What matters in preeclampsia are the associated adverse outcomes: the view from Canada. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008; 20(2):110-5.
- 47.** Bhattacharya S, Campbell DM, Smith NC. Pre-eclampsia in the second pregnancy: does previous outcome matter? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 144(2):130-4.
- 48.** pmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaff JM, Bloemenkamp KW, Drogtrop AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG; HYPITAT study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374(9694):979-88.
- 49.** Stutchfield P, Whitaker R, Russell I; Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ.* 2005; 331(7518):662.
- 50.** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality [Internet]. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010. (Green-top Guideline no 7). [cited 2017 Feb 12]. Available from: www.rcog.org.uk/.

- 51.** Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196(6):514.e1-9.
- 52.** Haddad B, Sibai BM. Expectant management in pregnancies with severe preeclampsia. *Semin Perinatol.* 2009; 33(3):143-51. Review.
- 53.** Bombrys AE, Barton JR, Nowacki EA, Habli M, Pinder L, How H, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(3):247.e1-6.
- 54.** 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.
- 55.** Martin Jr JN, Macann EF, Blake PG, Martin RM, Pwry Jr KG, Roberts WE. Analysis of 454 pregnancies with severe preeclampsia/eclampsia HELLP syndrome using the 3 class system of classification [abstract]. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(1):386.
- 56.** Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(2):444-8.
- 57.** Cavkaytar S, Ugurlu EN, Karaer A, Tapisiz OL, Danisman N. Are clinical symptoms more predictive than laboratory parameters for adverse maternal outcome in HELLP syndrome? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007; 86(6):648-51.
- 58.** Ramos JG, Martins-costa S, Vettorazzi-Stuczynski J, Brietzke E. Morte materna em um hospital terciario do Rio Grande do Sul – Brasil: um estudo de 20 anos. *Ver Bras Ginecol Obstet.* 2003; 25(6):431-6.
- 59.** Wicke C, Pereira PL, Neeser E, Flesch I, Rodegerdts EA, Becker HD. Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: Evaluation of diagnostic and therapeutic options a unicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(1):106-12.
- 60.** Katz L, Amorim MR, Miranda GV, Pinto e Silva JI. Perfil clinico, laboratorial e complicacoes de pacientes com sindrome HELLP admitidas em uma unidade de terapia intensiva obstetrica. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008; 30(2):80-6
- 61.** O'Brien JM, Barton JR. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2005; 48(2):460-77. Review

- 62.** Martin JN Jr, Thigpen BD, Rose CH, Cushman J, Moore A, May WL. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189(3):830-4.
- 63.** Fonseca JE, Mendez F, Catano C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193(5):1591-8.
- 64.** udstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9):CD008148. Review.
- 65.** Ganzevoort W, Sibai BM. Temporising versus interventionist management (pre-term and at term). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; 25(4):463-76.
- 66.** Podymow T, August P. Hypertension in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007; 14(2):178-90. Review.
- 67.** Ascarelli MH, Johnson V, McCreary H, Cushman J, May WL, Martin JN Jr. Postpartum preeclampsia management with furosemide: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 2005; 105(1):29-33.
- 68.** Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 2008; 359(8):800-9.
- 69.** Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ.* 2001; 323(7323):1213-7.
- 70.** Canti IC, Komlos M, Martins-Costa SH, Ramos JG, Capp E, Corleta Hv. Risk factors for cardiovascular disease ten years after preeclampsia. *Sao Paulo Med J.* 2010; 128(1):10-3.

ANÚNCIO



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

APOIO

