

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - FMRP
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM MEDICINA**

SAMARA MIRELLY DOS SANTOS GUEDES

**Análise dos desfechos maternos e perinatais a partir dos novos
critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia em um centro de referência em
pré natal de alto risco.**

**Ribeirão Preto - SP
2022**

SAMARA MIRELLY DOS SANTOS GUEDES

Análise dos desfechos maternos e perinatais a partir dos novos critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia em um centro de referência em pré natal de alto risco.

Versão corrigida

Dissertação apresentada ao Departamento de Pós Graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto como requisito necessário à obtenção do título de Mestre pelo Programa de Mestrado Profissional em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Carvalho Cavalli

Área de concentração: Ciências da Saúde - Medicina

**Ribeirão Preto - SP
2022**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

Guedes, Samara Mirelly dos Santos

Análise dos desfechos maternos e perinatais a partir dos novos critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia em um centro de referência em pré natal de alto risco. Ribeirão Preto, 2022.

48 p.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Ciências da Saúde - Medicina.

Orientador: Cavalli, Ricardo de Carvalho.

1. Pré eclampsia. 2. Hipertensão. 3. Proteinúria. 4. Gestação

Nome: Guedes, Samara Mirelly dos Santos.

Título: Análise dos desfechos maternos e perinatais a partir dos novos critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia em um centro de referência em pré natal de alto risco.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovado em: 26/09/2022

Banca examinadora:

Prof. Dr. Ricardo de Carvalho Cavalli

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP – USP)

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr. Maria Laura Costa do Nascimento

Instituição: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Julgamento: Aprovado

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me manter perseverante aos meus propósitos, mesmo nos momentos de maior dificuldade.

A meus pais, pelo incentivo e amor incondicional.

Ao meu marido Diego, por todo apoio e ajuda na minha trajetória. Pela compreensão nos momentos em que precisei ficar ausente.

Ao Prof Dr Ricardo de Carvalho Cavalli pela inspiração e exemplo de dedicação, pela oportunidade e por acreditar na minha capacidade.

A minha parceira e R igual Ana Clara, que sempre me ajudou na elaboração desta dissertação.

Ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto por todos os conhecimentos que me proporcionaram em âmbito profissional e pessoal, serei eternamente grata.

Aos amigos pela torcida e carinho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior -Brasil (CAPES) -Código de Financiamento 001.

RESUMO

GUEDES, S.M.S. **Análise dos desfechos maternos e perinatais a partir dos novos critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia em um centro de referência em pré natal de alto risco.** 2022. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Introdução: A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença hipertensiva, de condição multissistêmica, que afeta 2 a 5% das gestações e é uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna e infantil. Foi por muito tempo definida apenas por associação entre hipertensão com proteinúria. Após a observação de complicações graves em gestantes hipertensas que não desenvolveram proteinúria, seus critérios diagnósticos evoluíram para uma definição mais ampla com evidência de disfunção de órgão alvo. **Objetivos:** Analisar o impacto nos desfechos maternos e perinatais após as mudanças nos critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia em gestantes atendidas no Centro de Referência em Gestação de Alto Risco do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP). **Materiais e métodos:** Foi realizado estudo quantitativo descritivo retrospectivo a partir da análise de prontuários médicos em que todos os casos de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia no período de 2013 a 2019, foram reclassificados de acordo com os novos critérios definidos pela ACOG (Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia) em 2013. **Resultados:** Após a reclassificação, houve um aumento no diagnóstico de pré-eclâmpsia em 17,1%. As gestantes foram divididas em dois grupos para comparação: PE com proteinúria e PE não proteinúrica (com lesão de órgão alvo isolada) e ao analisar os desfechos maternos, não houve diferença estatística entre esses dois grupos, validando assim a importância dos novos critérios, pois sua adoção impacta em um maior número de gestantes reconhecidas como pré-eclâmpsia e conduzidas em serviço referenciado. Quanto aos desfechos perinatais, estes se mostraram de pior prognóstico na PE com proteinúria, exceto pela mortalidade neonatal que se apresentou de maneira semelhante entre os grupos, podendo esses desfechos ser ainda resultado da própria prematuridade ao invés da presença de proteinúria. **Conclusão:** A atualização dos critérios levou a um

acrécimo significativo de casos de pré-eclâmpsia, permitindo a prevenção de sua deterioração e piores desfechos maternos e perinatais.

Palavras chave: Pré-eclâmpsia, hipertensão, proteinúria, gestação

ABSTRACT

GUEDES, S.M.S. **Analysis of maternal and perinatal outcomes based on the new diagnostic criteria for preeclampsia in a tertiary referral hospital.** 2022.

Dissertation (Masters) – Medicine University of Ribeirão Preto (HCFMRP), University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Introduction: Preeclampsia (PE) is a hypertensive disease with a multisystemic condition, which affects 2 to 5% of pregnancies and it is one of the main causes of morbidity and mortality in children. It has been defined as the association of hypertension and proteinuria. After the observation of severe hypertensive complications in chronically hypertensive women who did not develop proteinuria, their diagnoses criterion led to a broader definition with the evidence of end-organ damage. **Objectives:** To analyze the impact on the maternal and perinatal outcomes after the changes in diagnoses criterion in pregnant women treated for preeclampsia at the HCFMRP. **Materials and methods:** Study was carried out according to all criteria of retrospective analysis of medical records studies in which cases of gestational hypertension 2013 to preeclampsia in the period of analysis 2019 were reclassified according to the new evaluation criteria (American College of Gynecology and Obstetrics) in 2013. **Results:** After reclassification, there was an increase in the diagnosis of preeclampsia by 17.1%. The pregnant proteins were divided in two groups for comparison: PE with proteinuria and not associated with proteinuria (with lesion of isolated maternal groups) and when analyzing the maternal results, there was no significant difference between these two groups, therefor valid the importance of the new ones since her pregnancy in a greater number of recognized women and pre-clampsia impacts. Regarding perinatal outcomes, the PE group with proteinuria, had the worst prognosis except for neonatal mortality that presented similarly between groups, and these outcomes may still be the result of prematurity itself rather than the presence of proteinuria. **Conclusion:** The updating of the criteria led to a significant increase in cases of preeclampsia, allowing the prevention of its deterioration and worse maternal and perinatal outcomes.

Key words: Pre-eclampsia, hypertension, proteinuria, pregnancy.

LISTA DE TABELA E GRÁFICOS

Tabela 1 – Classificação das pacientes quanto a idade gestacional de diagnóstico de pré-eclâmpsia.....	23
Tabela 2 – Classificação das pacientes quanto a presença de proteinúria no diagnóstico de pré-eclâmpsia.....	24
Tabela 3 - Classificação das pacientes referente a quantidade de anti-hipertensivos para controle pressórico.....	24
Tabela 4 – Principais desfechos maternos em uma amostra de mulheres com pré-eclâmpsia	26
Tabela 5 – Distribuição das pacientes quanto a via de parto e critério diagnóstico da pré-eclâmpsia.....	26
Tabela 6 – Classificação da idade gestacional de resolução da gravidez entre os grupos de pré-eclâmpsia com proteinúria <i>versus</i> sem proteinúria.....	27
Tabela 7 – Classificação da idade gestacional de recém nascidos pré termo entre os grupos de pré-eclâmpsia com proteinúria <i>versus</i> sem proteinúria.....	28
Tabela 8 - Principais desfechos perinatais em uma amostra de mulheres com pré-eclâmpsia	28
Tabela 9 – Caracterização dos desfechos maternos entre os grupos de pré-eclâmpsia com proteinúria <i>versus</i> sem proteinúria.	29

Tabela 10– Caracterização dos desfechos perinatais entre os grupos de pré-eclâmpsia com proteinúria *versus* sem proteinúria.....30

Tabela 11– Caracterização dos óbitos neonatais em relação a idade gestacional de diagnóstico e a presença ou não de proteinúria.....31

Gráfico 1 - Distribuição entre prevalências de lesão de órgão alvo nas pacientes com pré-eclâmpsia.....25

Fluxograma 1 – Fluxograma do número de casos de pré-eclâmpsia em um centro de referência em alto risco período de 2013 a 2019.....22

SUMÁRIO

1. Introdução.....	12
1.1 Justificativa.....	15
2. Objetivos.....	16
2.1 Objetivo geral	16
2.2 Objetivos específicos.....	16
3. Material e métodos.....	17
3.1 Tipo, local e período de estudo.....	17
3.2 População do estudo.....	17
3.3 Critérios de inclusão	17
3.4 Critérios de exclusão	18
3.5 Riscos	18
3.6 Benefícios.....	18
3.7 Coleta de dados	19
3.8 Aspectos éticos	20
3.9 Análise dos dados	20
4. Resultados.....	22
5. Discussão	32
6. Conclusão.....	38
7. Referências bibliográficas	39
8. Anexo A: Solicitação de dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	43
9. Anexo B: Aprovação do Comitê de ética e pesquisa.....	44
10. Apêndice A: Formulário de coleta de dados	47

1. Introdução

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença multissistêmica e multifatorial, específica da gestação, que geralmente afeta 2% a 5% das mulheres grávidas¹ e que de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os distúrbios hipertensivos da gestação constituem importante causa de morbidade grave, incapacidade de longo prazo e mortalidade tanto materna quanto perinatal. Em todo o mundo, 10% a 15% das mortes maternas diretas estão associadas à pré eclâmpsia/eclâmpsia sendo que, 99% dessas mortes ocorrem em países de baixa e média renda².

Tradicionalmente definida como o início da hipertensão associada a proteinúria significativa após 20 semanas de gestação¹. Considera-se como valores de referência a presença de pelo menos 300 mg em urina de 24 horas ou relação proteína/creatinina $\geq 0,3$ mg/dL. Na impossibilidade de se determinar a proteinúria pelos métodos anteriores, pode-se considerar a avaliação qualitativa de proteína em amostra de urina isolada (*dipstick*), considerando como positiva a presença de duas cruzes de proteína (++)³.

Em 2013, sua definição foi ampliada e acordada internacionalmente pelo Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG) que após observar a presença de complicações graves em mulheres que desenvolveram hipertensão sem a presença de proteinúria, passou a desconsiderá-la como condição *sine qua non* para o diagnóstico e incluiu a presença de lesão de órgãos-alvo^{3,4}. É definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg em pelo menos duas ocasiões, com 4 horas de intervalo em mulheres previamente normotensas⁵ e é acompanhada por uma ou mais das seguintes condições, na ausência de proteinúria, após as 20 semanas de gestação: trombocitopenia (contagem de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$), piora de função hepática (aumento de transaminases duas vezes acima do limite superior de normalidade), insuficiência renal (creatinina $> 1,1$ mg/dl), edema agudo de pulmão, presença de sintomas neurológicos ou distúrbios visuais³.

A classificação mais difundida estabelece a possibilidade de quatro formas de síndromes hipertensivas na gestação: hipertensão arterial crônica,

hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica sobreposta por pré-eclâmpsia³. O diagnóstico diferencial está relacionado à idade gestacional de desenvolvimento da condição, presença de proteinúria e/ou lesão de órgão-alvo^{4, 5}.

Considerando a idade gestacional em que ocorre a manifestação clínica da pré-eclâmpsia, a doença pode ser classificada em precoce (<34 semanas) ou tardia (≥ 34 semanas)⁶. Admite-se que essas duas formas de manifestação da doença diferem quanto às suas etiologias. A pré eclâmpsia de início precoce está geralmente associada a maior comprometimento do desenvolvimento placentário e da circulação uteroplacentária, com avaliação dopplervelocimétrica anormal das artérias uterinas, fetos com restrição de crescimento e piores desfechos maternos e perinatais. Quanto a PE de início tardio, frequentemente se associa a síndromes metabólicas, inflamação e comprometimento endotelial crônicos. Assim, é comum a presença de obesidade e doenças crônicas^{6;7}.

Sua patogênese é apenas parcialmente compreendida e está relacionada a distúrbios na placentação no início da gravidez, seguidos de inflamação generalizada e dano endotelial progressivo^{2;7}. Vários mecanismos da doença têm sido propostos: isquemia uteroplacentária crônica, má adaptação imune, toxicidade de lipoproteína de densidade muito baixa, predisposição genética, apoptose ou aumento da necrose de trofoblastos e resposta inflamatória materna exagerada⁵. A teoria atual sugere um processo de duas fases: a primeira em que é causada por uma invasão superficial do trofoblasto, resultando em remodelação inadequada das artérias espiraladas e a segunda fase que envolve a resposta materna à disfunção endotelial e desequilíbrio entre os fatores angiogênicos e antiangiogênicos, desencadeando o espectro clínico da pré – eclâmpsia¹.

A PE pode ainda evoluir para quadros graves conhecidos como eclâmpsia, quando surgem as convulsões tônico-clônicas generalizadas e/ou coma, em gestante, na ausência de doenças neurológicas que a justifiquem e a Síndrome HELLP, caracterizada por aparecimento de hemólise (H - hemolysis) com lactato desidrogenase > 600 U/L, elevação das enzimas hepáticas (EL - elevated liver enzymes) com aspartato transaminase/

alanina transaminase > 70 U/l e queda de plaquetas (LP – low platelet count) < 100 mil/mm³ 3;7.

Diante dos conceitos atuais sobre o diagnóstico de pré-eclâmpsia, mesmo na ausência de proteinúria, é preciso estar sempre atento à possibilidade de evolução desfavorável de casos inicialmente diagnosticados como hipertensão gestacional, pois até 25% dessas pacientes apresentarão sinais e/ou sintomas relacionados a pré-eclâmpsia, alterando-se, portanto, o seu diagnóstico⁷.

Apesar dos avanços nos cuidados, essa patologia continua sendo uma das principais causas de morbimortalidade materna e perinatal em todo o mundo⁸. Afeta múltiplos sistemas orgânicos e pode levar a graves complicações renais, hepáticas, neurológicas e cardiopulmonares. É comumente associada a lesões da placenta com manifestações vasculares, presença de estresse oxidativo e dano endotelial que podem levar à restrição do crescimento fetal com hipóxia e acidose, parto prematuro e óbito^{9;10}.

Por fim, o parto é o único tratamento definitivo para a pré-eclâmpsia; no entanto, muitos casos podem ser gerenciados com conduta expectante até as 37 semanas de gestação através de um adequado monitoramento materno-fetal, controle da pressão arterial e profilaxia das crises maternas^{1;5;7}. As complicações fetais e neonatais resultam principalmente de insuficiência placentária e da frequente necessidade de antecipação prematura do parto e suas inerentes complicações¹¹.

A PE é a principal indicação para parto prematuro iatrogênico elevando o risco de morbimortalidade neonatal, enterocolite necrosante, retinopatia, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular e deficiências do neurodesenvolvimento em comparação com recém-nascido a termo¹. O desafio de cuidar de mulheres com pré-eclâmpsia é identificar as que apresentam maior risco de complicações, para que o parto adequado e oportuno possa ser oferecido^{5; 6}.

1.1 Justificativa

A pré-eclâmpsia se destaca entre os distúrbios hipertensivos pelo seu impacto na saúde materna e neonatal. É uma das principais causas de mortalidade e morbidade materna e perinatal em todo o mundo. Seu caráter multissistêmico implica na possibilidade de evolução para situações de maior gravidade como eclâmpsia, acidente vascular cerebral hemorrágico, síndrome HELLP, insuficiência renal, edema agudo de pulmão e morte. As complicações perinatais resultam principalmente de insuficiência placentária e da frequente necessidade de antecipação prematura do parto, resultando em elevadas taxas de morbimortalidade perinatal.

Atualmente, tanto a mortalidade materna quanto a perinatal são considerados indicadores sensíveis da qualidade de vida de uma população, pois evidenciam, em sua maioria, mortes precoces potencialmente evitáveis pelo acesso em tempo oportuno a serviços qualificados de saúde. Pretende-se no presente trabalho avaliar o impacto nos desfechos maternos e perinatais ocorridos após a implementação dos novos critérios diagnósticos. Uma vez diagnosticada a pré-eclâmpsia, as intervenções baseadas em evidências podem reduzir o risco e a gravidade dos potenciais desfechos na saúde materna e infantil; isso inclui tratamento da pressão alta, administração de sulfato de magnésio para evitar eclâmpsia e programação do parto em momento oportuno e adequado.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Avaliar o impacto nos desfechos materno e perinatal após atualização dos novos critérios diagnósticos de pré eclâmpsia em gestantes com parto em Centro de Referência em Gestação de Alto Risco do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP).

2.2 Objetivos específicos

- Classificar as gestantes quanto à idade gestacional de diagnóstico de pré eclâmpsia, sendo precoce quando ocorre com idade gestacional < 34 semanas e tardia \geq 34 semanas;
- Determinar a frequência de grávidas hipertensas em que o diagnóstico de pré eclâmpsia foi determinado pela presença de proteinúria ou lesão de órgão alvo isolada (grupo com ausência de proteinúria);
- Verificar a prevalência de complicações maternas baseado em resultados laboratoriais e/ou repercussões clínicas correspondente a lesões de órgão alvo como eclâmpsia, edema pulmonar, síndrome HELLP, via de parto, admissão em Unidade de terapia intensiva (UTI) e óbito materno e das suas possíveis correlações com o critério diagnóstico utilizado;
- Verificar a prevalência de complicações perinatais através da análise da presença de restrição crescimento fetal, idade gestacional no parto, peso ao nascer, Apgar < 7 no 5º minuto de vida, admissão em UTI Neonatal, evolução para óbito fetal e neonatal com suas possíveis correlações com o critério diagnóstico utilizado.

3. Material e métodos

3.1 Tipo, local e período de estudo

Estudo quantitativo descritivo retrospectivo, de caráter documental, utilizando registros de prontuários para sustentar a busca de informação de pacientes atendidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, localizado na Avenida dos Bandeirantes, 3900, Campus Universitário, na cidade de Ribeirão Preto - SP, no período de 01 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2019.

3.2 População do estudo

Os prontuários foram obtidos a partir da pesquisa em base de dados do Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HCFMRP de todos os pacientes com diagnósticos pertencentes às categorias O10 a O16 na Classificação Internacional de Doenças¹², que inclui edema, proteinúria e transtornos hipertensivos na gravidez, no parto e no puerpério, perfazendo um total de 4438 prontuários. Todos os casos de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia nesse período foram reclassificadas de acordo com os critérios definidos pelo Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG) em 2013.

A principal limitação deste estudo é o seu desenho retrospectivo. Todos os prontuários foram avaliados individualmente e as gestantes foram diagnosticadas retrospectivamente conforme a atualização dos critérios. Porém, mesmo o estudo sendo realizado a partir de 2013 (período em que houve a mudança), muitos casos ainda foram manejados baseados em protocolos anteriores.

3.3 Critérios de inclusão

Foram incluídas gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia identificadas a partir da presença de hipertensão arterial associada a proteinúria e/ou lesão de órgão alvo conforme os novos critérios implementados pela ACOG, em 2013 e que tiveram o parto a partir da 22^a

semana no HCFMRP.

Para diagnóstico de pré-eclâmpsia foi utilizado como critério para a hipertensão, a presença de pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg e pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg que surge após 20 semanas de gestação associada a proteinúria e/ou lesão de órgão alvo. A proteinúria foi definida como presença de valor maior ou igual a 300 mg de proteínas em urina de 24h, relação proteína/creatinina maior ou igual a 0,3 mg/dL ou proteinúria em urina rotina maior ou igual a duas cruzes (++) . A lesão de órgão alvo será considerada na presença de sintomas de iminência de eclâmpsia, edema agudo de pulmão, distúrbios cerebrais, creatinina > 1,1mg/dl, TGO/ TGP > 70 U/l, plaquetas < 100.000/ mm³.

3.4 Critérios de exclusão

Os prontuários que apresentarem dados incompletos, inconsistentes ou que receberam diagnóstico a partir de quadros puerperais.

Gestantes com condições patológicas prévias que possam influenciar no desfecho do binômio gestante e recém nascido, tais como doenças crônicas de natureza renal, hematológica ou autoimune, gestação múltipla e anomalias fetais.

3.5 Riscos

Invasão de privacidade e divulgação de dados confidenciais armazenados em prontuários são riscos relacionados ao desenvolvimento deste projeto. O acesso aos prontuários médicos por tempo limitado ao necessário e com uso apenas de dados específicos à pesquisa permitirá reduzir os riscos relacionados.

3.6 Benefícios

A realização de revisão bibliográfica sobre o tema identificou a escassez de trabalhos com análise semelhante aplicado à população brasileira, o que associado a dificuldade de avançar na obtenção de desfechos maternos e neonatais mais favoráveis, aponta para a necessidade de aprofundar os

estudos e planejar intervenções eficazes na assistência a fim de minimizar complicações relacionadas com a hipertensão no período gestacional.

Compreender como foi o acesso ao pré-natal da gestante hipertensa que precisou de assistência em uma unidade de alta complexidade pode expor eventuais falhas no sistema. Dessa forma, os dados deste estudo poderão subsidiar a elaboração de protocolos de avaliação e seguimento de pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpsia, de maneira a realizar assistência pré-natal adequada e reconhecimento precoce desses casos.

3.7 Coleta de dados

A pesquisa em base de dados do SAME do HC FMRP identificou 4438 pacientes qualificáveis ao presente estudo. Após a revisão dos prontuários com aplicação dos critérios de inclusão e exclusão descritos anteriormente, foram incluídas 1127 gestantes. Os seguintes dados em relação ao momento de diagnóstico foram coletados em prontuário: idade materna, idade gestacional, níveis pressóricos sistólicos e diastólicos (mmHg), patologias pregressas, uso medicações anti-hipertensivas, história clínica de iminência de eclâmpsia ou edema agudo de pulmão e resultados laboratoriais de proteinúria de 24h (g), relação proteína/creatinina (mg/g), valor de proteinúria em urina rotina (mg), dosagem de creatinina sérica (mg/dl), nível sérico de TGO (U/L) e contagem de plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$).

Foram obtidos também dados referentes aos desfechos maternos e perinatais: internação materna em Unidade de Terapia Intensiva, evolução do quadro para síndrome HELLP e/ou ocorrência de eclâmpsia, edema agudo de pulmão, via de parto, óbito materno, presença de Restrição de Crescimento Intrauterino, idade gestacional de resolução da gestação, via de parto, baixo peso ao nascer, Apgar < 7 no 5º minuto, admissão em Unidade de Terapia intensiva neonatal e óbito perinatal. Esses dados foram distribuídos de acordo com o critério associado à hipertensão utilizado para diagnóstico de pré-eclâmpsia (com proteinúria *versus* sem proteinúria), a fim de estabelecer sua associação com os desfechos maternos e perinatais para avaliar a repercussão gerada após mudança dos critérios diagnósticos.

3.8 Aspectos éticos

O presente projeto de pesquisa foi submetido à apreciação pelo Comitê de Pesquisa do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, a partir de inscrição na Plataforma Brasil previamente ao início da pesquisa, com aprovação em 09 de novembro de 2020, sob o parecer 4.386.807.

Por se tratar de análise de dados secundários, já registrados em prontuários, e que não implicam em alterações na terapêutica aplicada à paciente, foi solicitada dispensa na utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aos órgãos competentes.

A coleta de dados foi iniciada após aprovação, de acordo com os critérios e princípios éticos em pesquisas com seres humanos, editados pela resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, garantindo a confidencialidade, anonimato e a não utilização das informações em prejuízo dos outros, sendo os dados obtidos empregados somente para fins previstos nesta pesquisa.

3.9 Análise dos dados

Um total de 1197 gestantes preencheram os critérios diagnósticos para pré eclâmpsia de acordo com a nova definição proposta pelo Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG) em 2013 e após aplicar os critérios de exclusão totalizou uma amostra de 1127 prontuários. As gestantes foram divididas em dois grupos com base na presença de proteinúria ao diagnóstico: PE com proteinúria e PE não proteinúrica. O grupo com proteinúria foi composto por casos que atendeu a qualquer um dos seguintes critérios: ≥ 300 mg em urina de 24 horas, relação proteína/creatinina $\geq 0,3$ mg/dL ou avaliação qualitativa de proteína em amostra de urina isolada (*dipstick*), considerando como positiva a presença de duas cruzes de proteína (++)). O grupo de PE não proteinúrica é caracterizado pela presença de lesão de órgão alvo isolada representada por pelo menos uma disfunção de órgãos definida por: trombocitopenia (contagem de plaquetas $< 100.000/mm^3$), piora de função

hepática (aumento de transaminases duas vezes acima do limite superior de normalidade), insuficiência renal (creatinina > 1,1 mg/dl), edema agudo de pulmão, presença de sintomas neurológicos ou distúrbios visuais. Os desfechos maternos e perinatais foram comparados em relação a esses dois grupos.

Após obtenção dos dados dos prontuários, estes foram tabulados em planilhas do Excel e exportados para o programa SAS (Statistical Analysis System) versão 9.4 para análise estatística dos resultados. Os dados clínicos foram dispostos em tabela contendo todas as variáveis coletadas e descritas anteriormente, com posterior correlação entre os desfechos maternos e perinatais entre os grupos de PE com proteinúria *versus* sem proteinúria. Foram então avaliados na forma de estatística descritiva, com cálculo de média, mediana, desvio padrão e frequências.

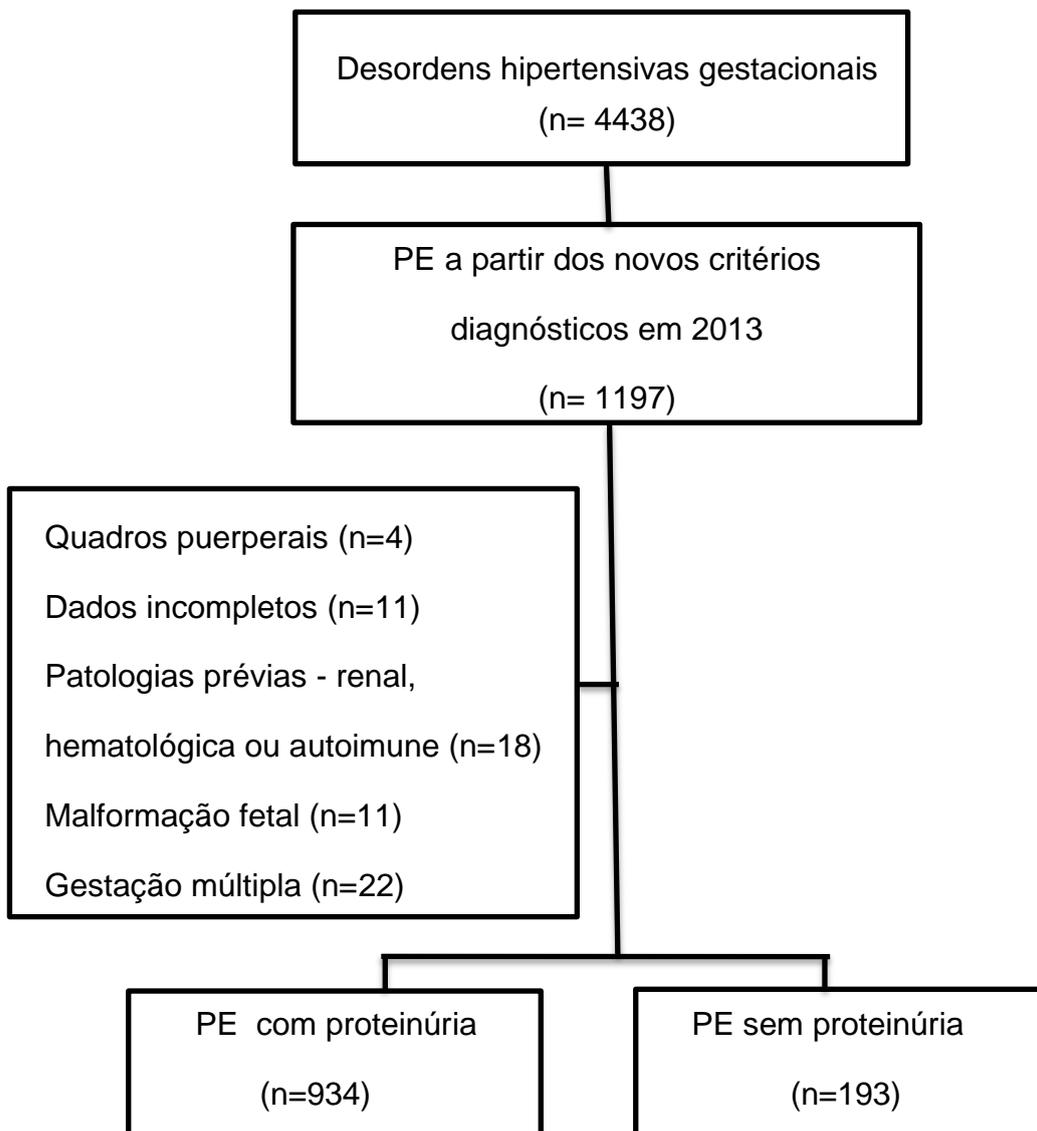
A associação entre dados qualitativos, foi realizada com aplicação do teste do qui-quadrado, considerando nível de significância de $p < 0,05$.

O presente trabalho foi realizado com financiamento próprio do pesquisador.

4. Resultados

Durante o período de 2013 a 2019, foram selecionados 4438 prontuários referente a gestantes assistidas pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e que tiveram diagnóstico que incluíam edema, proteinúria e transtornos hipertensivos na gravidez, no parto e no puerpério. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, obteve uma amostra de 1127 gestantes (Fluxograma 1). Nesse período o número de partos correspondeu a 11.876 (Média de 1696 por ano) sendo as desordens hipertensivas responsável por uma parcela significativa que corresponde a 37,3%.

Fluxograma 1: Fluxograma do número de casos de pré-eclâmpsia em um centro de referência em alto risco período de 2013 a 2019.



Legenda: PE – pré-eclâmpsia

A idade materna se apresentou de maneira semelhante nos dois grupos: PE com proteinúria teve uma média de 28,3 anos com desvio padrão de 7,2 anos e nas pacientes da PE sem proteinúria, a idade materna teve uma média de 29,4 anos com desvio padrão de 7,2 anos.

Considerando a idade gestacional da manifestação clínica, houve uma maior frequência de pré-eclâmpsia tardia, aquela que ocorre ≥ 34 semanas, representada por 744 gestantes (66,0 %), que se manteve a mais comum mesmo quando avaliado os grupos separadamente (com proteinúria *versus* sem proteinúria) conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1: Classificação das pacientes quanto a idade gestacional de diagnóstico de pré-eclâmpsia.

	PE COM PROTEINÚRIA n = 934 (82,8%)	PE SEM PROTEINÚRIA n = 193 (17,1%)
PE PRECOCE (<34 SEM)	337 (36,0%)	46 (23,8%)
PE TARDIA (≥ 34 SEM)	597 (63,9%)	147 (76,1%)

Legenda: PE – pré-eclâmpsia

Um total de 708 gestantes (62,8%) já apresentavam alguma doença de base ao diagnóstico. Entre esse grupo, 273 (24,2%) tinha hipertensão gestacional e 273 (24,2%) hipertensão crônica, que são síndromes hipertensivas na gestação com possibilidade de evolução desfavorável para quadros graves.

A classificação das pacientes quanto ao critério diagnóstico apresentado, colocando-as nas categorias pré eclâmpsia com proteinúria *versus* pré eclâmpsia sem proteinúria é demonstrada na Tabela 2, sendo possível identificar que das 1127 gestantes, 193 foram diagnosticadas pela presença da lesão de órgão alvo isolada (representada pelo grupo pré eclâmpsia sem proteinúria), o que levou a um aumento do diagnóstico na

amostra avaliada em 17,1%.

Tabela 2: Classificação das pacientes quanto a presença de proteinúria no diagnóstico de pré-eclâmpsia.

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO	PE COM PROTEINÚRIA	PE SEM PROTEINÚRIA
Nº PACIENTES n = 1127	934 (82,8%)	193 (17,1%)

Legenda: PE – pré-eclâmpsia

Em relação ao uso de drogas anti-hipertensivas utilizada para obter o bom controle dos níveis pressóricos, a metildopa foi a medicação mais utilizada em 62,7 % dos casos. Entre as pacientes que utilizavam 3 ou mais drogas anti hipertensivas (n = 33 – Tabela 3), observou ainda alta prevalência de desfechos perinatais adversos como óbito fetal (n = 2 [6,6%]), óbito neonatal (n = 3 [9,0%]) e baixo peso ao nascer (n = 30 [90,9%]).

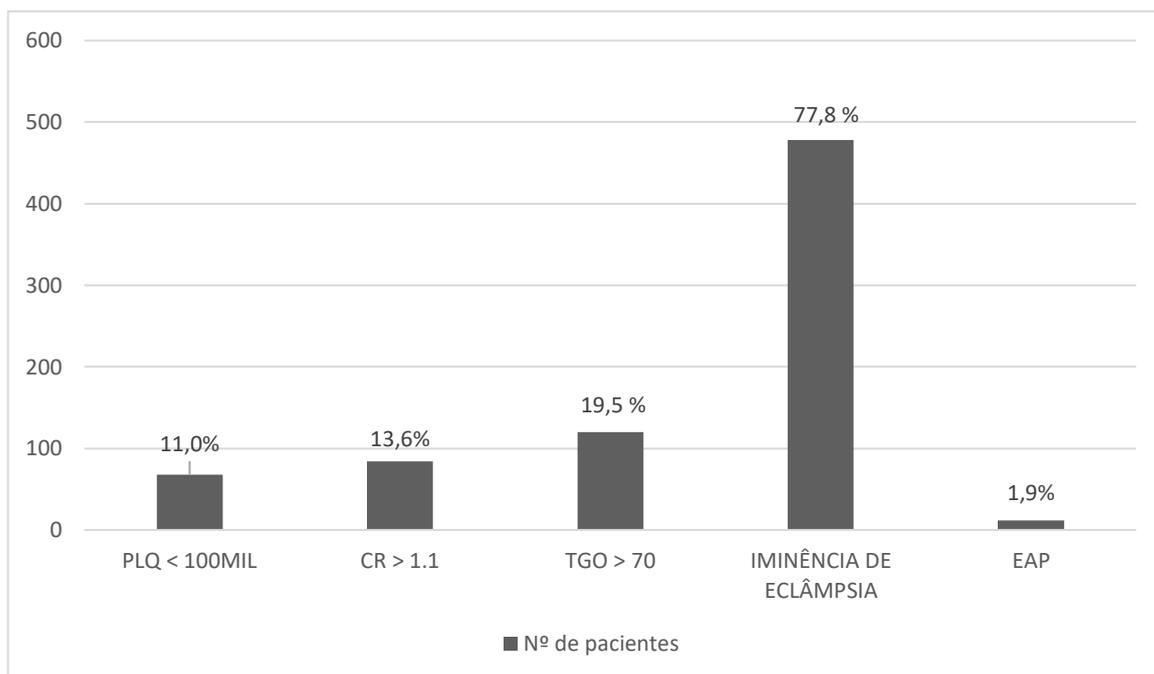
Tabela 3: Classificação das pacientes referente a quantidade de anti-hipertensivos para controle pressórico.

QUANTIDADE DE ANTI-HIPERTENSIVOS	NÚMERO DE PACIENTES
NENHUM	388 (34,4%)
1	542 (48,0%)
2	164 (14,5%)
3 OU MAIS	33 (2,9%)

Das pacientes que apresentaram lesão de órgão alvo, associada ou não à ocorrência de proteinúria, a condição mais frequente foi a lesão do sistema nervoso central com sintomas de iminência de eclâmpsia representada por 77,8%, das quais 8,9% evoluíram para a eclâmpsia. Considera-se como iminência de eclâmpsia a presença de sinais de deterioração clínica, que podem

evoluir com ocorrência da eclâmpsia, geralmente com sintomas clínicos como cefaleia, turvação visual ou epigastralgia associados a crise hipertensiva². A distribuição quanto à prevalência da lesão de órgão alvo em toda a amostra é apresentada no gráfico 1.

Gráfico 1: Distribuição entre prevalências de lesão de órgão alvo nas pacientes com pré-eclâmpsia



Legenda: PLQ – plaquetas, CR – creatinina, TGO – transaminase glutâmico oxalacética, EAP – edema agudo de pulmão.

Os desfechos maternos foram avaliados através da internação em Unidade de Terapia Intensiva, evolução para quadros graves como síndrome HELLP, edema agudo de pulmão e eclâmpsia, além da ocorrência de óbito materno. A progressão para Síndrome HELLP foi o desfecho mais comum em ambos os grupos. A mortalidade materna foi baixa referente a 1 paciente (0,09%) do grupo PE com proteinúria (Tabela 4), de 37 anos com idade gestacional de 22 semanas que evoluiu com iminência de eclâmpsia e acidente vascular cerebral (AVC) e posteriormente óbito. Devido ao estudo ser retrospectivo, não foi possível a avaliação dos casos de eclâmpsia se ocorreram no local de encaminhamento ou no Centro de Referência.

Tabela 4: Principais desfechos maternos em uma amostra de mulheres com pré-eclâmpsia.

DESFECHOS MATERNOS	NÚMERO DE PACIENTES	VALOR PERCENTUAL
ADMISSÃO UTI	30	2,66%
EAP	12	1,06%
SÍNDROME HELLP	96	8,52%
ECLÂMPSIA	55	4,88%
ÓBITO MATERNO	1	0,09%

Legenda: UTI – unidade de terapia intensiva, EAP – edema agudo de pulmão.

A cesárea foi a via mais frequente de resolução da gestação correspondendo a 714 pacientes (63,3%). Ao avaliar os dois grupos separadamente, essa relação se manteve com 64,1% no grupo PE com proteinúria e 59,5% na PE sem proteinúria conforme demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5: Distribuição das pacientes quanto a via de parto e critério diagnóstico da pré-eclâmpsia.

VIA DE PARTO	PE COM PROTEINÚRIA (n 934)	PE SEM PROTEINÚRIA (n 193)
PARTO CESÁREA	599 (64,1%)	115 (59,5%)
PARTO NORMAL	335 (35,9%)	78 (43,5%)

Legenda: PE – pré-eclâmpsia

Em relação a idade gestacional na resolução da gestação, esta foi avaliada em conformidade com a classificação de prematuridade da Organização Mundial da Saúde¹⁸ em recém nascido pós termo (após 42 semanas), termo (37 a 41 semanas e 6 dias) e pré – termo (abaixo de 37 semanas) com uma alta taxa de prematuridade representada por 45,8% dos casos, sendo que destes, 86,0 % compete ao grupo PE com proteinúria (Tabela 6).

Tabela 6: Classificação da idade gestacional de resolução da gravidez entre os grupos de pré-eclâmpsia com proteinúria *versus* sem proteinúria.

IDADE GESTACIONAL DE RESOLUÇÃO	PE COM PROTEINÚRIA n = 934	PE SEM PROTEINÚRIA n = 193	VALOR P
Pós termo (>42 S)	3 (0,32%)	1 (0,51%)	P = 0,675
Termo (37 – 41S6D)	486 (52,03%)	120 (62,17%)	p = 0,010
Pré termo (<37 S)	445 (47,6%)	72 (37,30%)	p = 0,008

Legenda: PE – pré-eclâmpsia, S – semanas, D – dias.

Entre os RN prematuro, estes foram reclassificados de acordo com a WHO 2012 (World Health Organization) em Pré-termo tardio (de 34 a 36 semanas e 6 dias), Muito pré-termo e pré-termo moderado (28 a 33 semanas e 6 dias) e Pré-termo extremo (abaixo de 28 semanas)¹³. Ao avaliar os critérios diagnósticos e sua correlação com idade gestacional de resolução, foi visto que no grupo PE com proteinúria houve uma maior associação com nascimentos de pré termo extremo, muito pré termo e pré termo moderado. (Tabela 7).

Tabela 7: Classificação da idade gestacional de recém nascidos pré termo entre os grupos de pré-eclâmpsia com proteinúria *versus* sem proteinúria.

IG DE RESOLUÇÃO	PE COM PROTEINÚRIA n = 445	PE SEM PROTEINÚRIA n = 72	VALOR P
Pré termo tardio (34S - 36S6D)	190 (42,69%)	50 (69,44%)	p = 0,085
Muito pré-termo Pré-termo moderado (28 – 33S6D)	195 (43,82%)	19 (26,38%)	p = 0,004
Pré termo extremo (<28S)	60 (13,48%)	3 (4,16%)	p = 0,007

Legenda: IG – idade gestacional, PE – pré-eclâmpsia, S – semanas, D – dias.

Quanto aos desfechos perinatais, foram levantados dados referentes à presença de restrição de crescimento intrauterino (RCIU), baixo peso ao nascer (< 2500 kg), prematuridade (idade gestacional de resolução menor que 37 semanas), admissão em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, índice de Apgar < 7 no 5º minuto de vida, ocorrência de óbito fetal e neonatal. A ocorrência do baixo peso ao nascer esteve presente em 46,41% da amostra geral, sendo também o desfecho perinatal mais comum em ambos os grupos (Tabela 8).

Tabela 8: Principais desfechos perinatais em uma amostra de mulheres com pré-eclâmpsia.

DESFECHOS PERINATAIS	NÚMERO DE PACIENTES	VALOR PERCENTUAL
RCIU	267	23,69%
	523	46,41%

BAIXO PESO AO NASCER		
APGAR < 7 NO 5º MINUTO	81	7,19%
IG NO PARTO < 37S	517	45,87%
ADMISSÃO UTIN	327	29,02%
ÓBITO FETAL	32	2,84%
ÓBITO NEONATAL	44	3,90%

Legenda: RCIU – restrição de crescimento intra uterino, UTIN – unidade de terapia intensiva neonatal.

Ao categorizar as pacientes em dois grupos diagnósticos: PE com proteinúria e PE sem proteinúria, foi possível avaliar correlações entre estes critérios e os desfechos maternos e perinatais. Para isso, foi aplicado Teste do Qui Quadrado. Considerou-se com significância estatística a presença de valor de $p < 0,05$.

As gestantes com PE com e sem proteinúria apresentaram resultados semelhantes em relação à admissão em UTI, edema agudo de pulmão, síndrome HELLP, eclâmpsia e óbito materno, reforçando a importância de não negligenciar casos de pré-eclâmpsia diagnosticados através da lesão de órgão alvo isolada pela possibilidade de evolução para quadros graves (Tabela 9).

Tabela 9: Caracterização dos desfechos maternos entre os grupos de pré-eclâmpsia com proteinúria *versus* sem proteinúria.

DESFECHOS MATERNOS	PE COM PTN n = 934	PE SEM PTN n=193	VALOR P
Admissão UTI	25 (2,68%)	5 (2,59%)	p = 0,9461
EAP	10 (1,07%)	2 (1,04%)	p = 0,9662
Sd. HELLP	84 (8,99%)	12 (6,22%)	p = 0,2085

Eclâmpsia	47 (5,03%)	8 (4,15%)	p = 0,6025
Óbito materno	1 (0,11%)	0 (0 %)	p = 0,6493

Legenda: PE – pré-eclâmpsia, PTN = proteinúria, EAP – edema agudo de pulmão, UTI – unidade de terapia intensiva, Sd. HELLP – Síndrome HELLP

Todas as variáveis dos desfechos perinatais, exceto o óbito neonatal, se apresentaram como de pior prognóstico no grupo PE com proteinúria. Curiosamente, ao categorizar os casos que evoluíram para óbito neonatal, observou-se que houve predominância da pré-eclâmpsia de início precoce em ambos os grupos (PE com proteinúria vs. PE sem proteinúria) conforme demonstrado nas Tabelas 10 e 11.

Tabela 10: Caracterização dos desfechos perinatais entre os grupos de pré-eclâmpsia com proteinúria *versus* sem proteinúria.

DESFECHOS PERINATAIS	PE COM PTN n = 934	PE SEM PTN n = 193	VALOR P
RCIU	232 (24,84%)	35 (18,13%)	p = 0,0461
Baixo peso ao nascer	468 (50,11%)	55 (28,50%)	p < 0,0001
Apgar < 7 no 5º min	75 (8,03%)	6 (3,11%)	p = 0,0160
IG no parto < 37S	445 (47,64%)	72 (37,31%)	p = 0,0087
Óbito fetal	31 (3,32%)	1 (0,52%)	p = 0,0329
Óbito neonatal	39 (4,18%)	5 (2,59%)	p = 0,3007
Admissão UTIN	290 (31,05%)	37 (19,17%)	p = 0,0009

Legenda: PE – pré-eclâmpsia, PTN = proteinúria, RCIU – restrição de crescimento intrauterino, IG – idade gestacional, UTIN – unidade de terapia intensiva neonatal.

Tabela 11: Caracterização dos óbitos neonatais em relação a presença ou não de proteinúria e idade gestacional de diagnóstico.

ÓBITO NEONATAL	PE COM PTN n = 39	PE SEM PTN n = 5
PE PRECOCE	36 (92,3%)	5 (100%)
PE TARDIA	3 (7,7%)	0 (0,0%)

Legenda: PE – pré-eclâmpsia, PTN = proteinúria

5. Discussão

Apesar dos avanços no tratamento, a pré-eclâmpsia continua sendo uma das principais causas da morbidade e mortalidade materna e perinatal em todo o mundo. Segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), globalmente, 76.000 mulheres e 500.00 bebês morrem a cada ano devido esse transtorno¹. Por ser de caráter multissistêmico, frequentemente o feto é afetado e alguns dos resultados perinatais adversos incluem parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino e morte. O parto é o único tratamento definitivo e, portanto, o desafio em cuidar de mulheres com pré-eclâmpsia consiste em identificar o grupo com maior risco de complicações¹⁴.

Embora se admita que a incidência de pré-eclâmpsia precoce seja, de maneira geral, baixa, no Brasil ela representa até 40% dos casos de pré-eclâmpsia assistidos em centros terciários⁷, valor próximo ao encontrado na amostra avaliada com 33,9% dos casos.

A reformulação da nova definição de pré eclâmpsia ocorreu devido ao reconhecimento do risco materno e fetal no grupo de pacientes que não desenvolveram proteinúria, sugerindo ser um fenótipo diferente de pré-eclâmpsia, em vez de uma nova patologia. Essa abordagem tende a abranger de forma mais ampla os casos que são um tanto negligenciados pela ausência de proteinúria¹⁵. Várias sociedades usam diferentes definições para o diagnóstico de distúrbios hipertensivos da gravidez. Em documento publicado pela ACOG em 2013, foi desconsiderado a proteinúria como condição *sine qua non* para diagnóstico de pré eclâmpsia. Além disso, essas definições são regularmente atualizadas e alteradas¹⁶.

Com a atualização dos critérios diagnósticos, houve um aumento na frequência de pré eclâmpsia na amostra avaliada em 17,1%. Essas gestantes incluídas, se considerasse a classificação anterior ao ano de 2013, seriam reconhecidas e conduzidas como hipertensão gestacional e conseqüentemente esse grupo estaria submetido a uma maior probabilidade de piores desfechos maternos e perinatais. É provável também que isso leve ao aumento do número de admissões e induções do trabalho de parto.

Estudos com objetivos semelhantes como o publicado por TOCHIO et al., 2019¹⁶, refere que houve incremento de diagnóstico de 14,6% com a adição de lesão de órgão alvo aos critérios diagnósticos. Outros estudos, como os realizados por KALLELA et al., 2016¹⁷ e por REDDY et al., 2021¹⁸, também demonstraram aumento no diagnóstico de PE após aplicação dos novos critérios diagnósticos.

Ao analisar os desfechos maternos, observou-se que as variáveis avaliadas como admissão em UTI, EAP, Síndrome HELLP, eclâmpsia e óbito materno, não foram estatisticamente diferentes nas gestantes com pré-eclâmpsia proteinúrica em comparação com pré-eclâmpsia não proteinúrica, reforçando a importância de considerar lesão de órgão alvo isolada nos critérios diagnósticos, a fim de diminuir os impactos causados pela doença.

Ainda em 2002, quando não havia ocorrido a ampliação dos critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia, uma revisão retrospectiva de 5 centros internacionais realizada por MAGEE et al., 2003, identificou que as gestantes que desenvolveram hipertensão não proteinúrica antes das 34 semanas apresentavam um risco clinicamente importante de complicações maternas, sendo, portanto, imperativo que saibamos como gerenciar sua hipertensão a fim de otimizar os desfechos perinatais e minimizar os riscos maternos¹⁹.

A síndrome HELLP e a eclâmpsia foram os desfechos maternos mais prevalentes (8,52% e 4,88%, respectivamente) e se destacam principalmente na PE com proteinúria. Em um estudo multicêntrico realizado por GIORDANO et al., 2014 no período de 2009 e 2010 demonstrou que a morbidade e a mortalidade associadas à eclâmpsia foram elevadas no Brasil, principalmente nas regiões de menor renda²⁰. No entanto, na amostra avaliada não houve óbito materno relacionado a esse evento adverso, provavelmente devido ao uso generalizado do sulfato de magnésio.

Quanto aos desfechos perinatais, a sua maioria (RCIU, baixo peso ao nascer, Apgar < 7 no 5º min, parto antes das 37 semanas, óbito fetal e admissão em UTIN), se mostrou de pior prognóstico no grupo PE com proteinúria que curiosamente, também teve maior frequência de prematuridade (47,6% PE com proteinúria vs 37,2% PE sem proteinúria). Não se sabe ao certo se essas complicações se devem à idade gestacional precoce de resolução, aos

desdobramentos do quadro hipertensivo materno ou a outros fatores associados.

Os resultados encontrados em um estudo realizado na China por DONG et al., 2017 no período de 2011 a 2013 referente a 239 mulheres com pré-eclâmpsia, sugerem que os resultados fetais como restrição de crescimento fetal, peso ao nascer e número de natimortos podem estar associados a quantidade de proteinúria na pré-eclâmpsia. Neste mesmo estudo também identificou que o momento do parto foi mais cedo na pré-eclâmpsia com proteinúria >3 g/L. Sendo assim, os resultados fetais adversos, como menor peso ao nascer ou maior número de casos de natimortos podem ser devido ao parto prematuro em vez da quantidade de proteinúria propriamente dita²¹.

O óbito neonatal foi o único desfecho que se apresentou de maneira semelhante independentemente do critério diagnóstico utilizado, e ainda, ao analisar as características desse grupo, observou que esse era composto principalmente por gestantes com PE precoce, a qual se associa ao maior comprometimento do leito placentário.

TOCHIO et al., 2019 não identificou diferença na PE com proteinúria em termos de desfechos materno e neonatal¹⁶ assim como, BOUTER; DUVEKOT, 2020¹⁵ também ressalta que parto prematuro, morte perinatal, baixo peso ao nascer e as complicações maternas não foram estatisticamente diferentes nas gestações complicadas por pré-eclâmpsia não proteinúrica em comparação com pré-eclâmpsia proteinúrica.

Diversos estudos avaliaram o prognóstico para PE sem proteinúria. Enquanto HOMER et al., 2008²² demonstrou que a mortalidade perinatal foi significativamente maior no grupo PE com proteinúria, THORNTON et al.²³ constata que a mortalidade perinatal foi maior na PE sem proteinúria, demonstrando mais uma vez a heterogeneidade de apresentação da PE de acordo com o grupo populacional avaliado.

Segundo BOUTER; DUVEKOT, 2020¹⁵, ao realizar um estudo de coorte retrospectiva com um n 4395, no período de 2014 a 2016, identificou que as taxas de admissão neonatal na UTIN foram quase o dobro no grupo de pré-eclâmpsia proteinúrica em comparação com o grupo de pré-eclâmpsia não

proteinúrica. Na amostra avaliada a admissão em UTIN é proporcionalmente maior também na PE proteinúrica (290 (31,05% *versus* 37 (19,17%).

As doenças hipertensivas da gravidez muitas vezes podem estar relacionadas a implicações nos resultados perinatais. De acordo com o estudo realizado por XIONG et al., 2000²⁴, mães com pré-eclâmpsia geralmente têm recém-nascidos com menor peso que mães com hipertensão gestacional ou com pressão sanguínea normal. Isto, em parte, é resultado de parto pré termo, pois o parto precoce é uma consequência da PE por ser o único tratamento definitivo.

Os desfechos perinatais podem se apresentar de diferentes formas e gravidade. O peso ao nascer é um parâmetro usado para avaliar as condições de saúde do recém-nascido, pois reflete as condições nutricionais e metabólicas da mãe durante a gestação e o desenvolvimento fetal intrauterino. O baixo peso ao nascer é associado a maior mortalidade e morbidade neonatal e infantil, sendo considerado o fator isolado mais influente na sobrevivência nos primeiros anos de vida²⁵. Optou-se também em incluir o escore de Apgar do 5º minuto por ser considerado um marcador mais acurado de prognóstico da saúde neurológica do recém-nascido²⁶. A mortalidade perinatal compreende as mortes fetais no final do gravidez (≥ 28 semanas de gestação), durante o trabalho de parto e óbitos de recém-nascidos até a primeira semana após o nascimento²⁷.

Na amostra avaliada, a presença de baixo peso ao nascer, correspondeu a 46,40% dos casos, sendo significativamente maior no grupo de PE com proteinúria (50,11% *versus* 28,50%, $p < 0,0001$). Em estudo avaliado por TOCHIO et al., 2019¹⁶, não foi encontrado diferença de peso ao nascer entre esses grupos.

Da amostra geral de 1127 pacientes, 81 recém-nascidos (75 PE com proteinúria *versus* 6 PE sem proteinúria) nasceram com Apgar menor que 7 no 5º minuto de vida, sendo que destes, 43 casos (53,08%) foram admitidos na UTI Neonatal e 14 (17,28%) evoluíram para óbito neonatal. No grupo PE sem proteinúria, teve um total de 6 (7,40%) recém-nascidos com Apgar do 5º minuto menor que 7 e entre eles, 4 (4,93%) foram admitidos em UTI Neonatal e 2 (2,46%) evoluíram para óbito neonatal.

No entanto, em um estudo realizado na China por DONG et al., 2017 no período de 2013 a 2015, que avaliou um total de 402 pacientes dividindo em dois grupos: pacientes com proteinúria (n 364 [90,55%]) e pacientes sem proteinúria (n 38 [9,45%]) determinou que os escores de Apgar no 5º minuto do recém-nascido foram estatisticamente menores no grupo proteinúria versus o grupo sem proteinúria (9,77 *versus* 9,95). Ainda nesse mesmo estudo, foi avaliado também que os pacientes com proteinúria tiveram uma taxa significativamente maior de nascimentos antes de 37 semanas de gestação (50,80% *versus* 31,60%), com valores próximos ao encontrado na amostra avaliada (47,64% *versus* 37,31%)²¹.

A ACOG manteve a Restrição de Crescimento Intra Uterino (RCIU) como sinal de gravidade da PE de acordo com documento publicado anteriormente em 2002, diferente de outras sociedades como a Sociedade internacional de estudos sobre hipertensão na gravidez (ISSHP) que considera a RCIU como critério diagnóstico¹⁰. Pré-eclâmpsia e restrição do crescimento fetal compartilham aspectos fisiopatológicos e anormalidades que incluem placentação defeituosa devido à invasão trofoblástica inadequada, levando a redução do fluxo sanguíneo placentário e disfunção endotelial associada²⁸. Na amostra avaliada, este desfecho ocorreu em 267 pacientes (23,69%), sendo mais prevalente no grupo PE com proteinúria (24,84% *versus* 18,13 % - $p = 0,0461$), divergente dos dados encontrados em estudos anteriores.

TOCHIO et al., 2019 ao avaliar 308 pacientes com distúrbios hipertensivos no ano de 2018 no Japão, identificou que a disfunção útero placentária foi mais comum no grupo da PE sem proteinúria (68,9 *versus* 43,6%)¹⁶, enquanto THORNTON et al., 2010 ao avaliar 670 pacientes no período de 2003 a 2006 na Austrália, demonstrou que não houve diferença com a presença da proteinúria materna²³. Outro estudo realizado por ROJAS-ARIAS et al., 2015 na Espanha em 2014, demonstra que as anormalidades do crescimento fetal estiveram presentes em cerca de um terço dos casos com PE atípica (caracterizado como sem proteinúria), o que levou a concluir que a alteração de crescimento é um problema nesse grupo²⁹.

Uma vez que atualmente o único tratamento eficaz para distúrbios hipertensivos continua sendo o parto, a interrupção é recomendada para

mulheres com < 24 e > 37 semanas com pré-eclâmpsia. Para mulheres com idade gestacional entre 24 e 37 semanas, a conduta expectante pode ser considerada, mas não há evidência de que isso não ocorra sem um aumento dos riscos maternos^{11;15}. Na prática, a preocupação primordial é o momento do parto para as diferentes categorias de gravidade ou risco³¹.

GIORDANO et al., 2014²⁰ aponta que tanto nos grupos com pré-eclâmpsia quanto na eclâmpsia, a indução do parto, cesarianas e nascimentos prematuros foram relativamente mais frequentes do que no grupo de mulheres sem essas condições. No presente estudo, a cesariana foi a via de parto mais frequente em ambos os grupos, correspondendo a um total de 714 pacientes (63,3%), associada a maiores taxas de mortalidade materna, hemorragia, histerectomia e dificuldade respiratória no neonato²³.

6. Conclusão

A atualização nos critérios diagnósticos gera além do impacto clínico, um acréscimo significativo de casos de pré-eclâmpsia, pois gestantes com pré eclâmpsia não proteinúrica costumavam ser anteriormente diagnosticadas como hipertensão gestacional e conseqüentemente conduzidas com manejo expectante. Com a reclassificação desse grupo para pré-eclâmpsia, é recomendado a indução do parto com 37 semanas, o que provavelmente previne a deterioração do quadro clínico com piores desfechos maternos e perinatais.

Embora, por muito tempo, a proteinúria foi considerada como requisito obrigatório para critério diagnóstico, pôde-se observar que os desfechos maternos ocorrem de forma semelhante em ambas as formas de apresentação da pré-eclâmpsia.

Quanto aos desfechos perinatais, estes foram, em sua maioria, mais prevalentes no grupo de PE com proteinúria. Apenas o óbito neonatal que se apresentou sem diferença estatística independente do critério diagnóstico utilizado, podendo esses desfechos ser ainda resultado da própria prematuridade ao invés da presença de proteinúria.

Devido ao desenho do estudo retrospectivo, não tivemos acompanhamento, o que tornou impossível analisar as complicações a longo prazo da pré eclâmpsia. Acredita-se que devido a grande heterogeneidade da população brasileira, seja necessário o desenvolvimento de estudos populacionais regionalizados e com avaliação a longo prazo a fim de auxiliar no planejamento e elaboração de protocolos com ações preventivas, além da captação precoce da gestante com diagnóstico de pré-eclâmpsia para adequado manejo materno-fetal.

7.Referências bibliográficas

1. POON, L. C. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 145, n. S1, p. 1–33, maio 2019.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia**. Geneva, 2011.
3. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. **Obstet Gynecol.** p.1122–31, 2013
4. TRANQUILLI, A. L. et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. **Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health**, v. 4, n. 2, p. 97–104, abr. 2014.
5. ESPINOZA, J. et al. **ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists**. v. 133, n. 1, January 2019.
6. VON DADELSZEN, P.; MAGEE, L. A.; ROBERTS, J. M. Subclassification of Preeclampsia. **Hypertension in Pregnancy**, v. 22, n. 2, p. 143–148, jan. 2003.
7. PERAÇOLI JC. et al. Pré-eclâmpsia/eclâmpsia. São Paulo: **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)**; 2018. (Protocolo FEBRASGO - Obstetrícia, no. 8/ Comissão Nacional Especializada em Hipertensão na Gestação).
8. DULEY, L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. **Seminars in Perinatology**, v. 33, n. 3, p. 130–137, jun. 2009.

9. HENDERSON, J. et al. Preeclampsia Screening Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. **JAMA**, v. 317, n. 16, p. 1668–1683, 2017.
10. CERDEIRA AS. et al. Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia: INSPIRE. **Hypertension**.; p. 983-990, out. 2019.
11. Peraçoli JC. et al. Pré-eclâmpsia/eclâmpsia – Protocolo no. 01 - Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão e Gravidez (**RBEHG**), 2020.
12. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International statistical classification of diseases and related health problems: 10th revision (ICD-10). Disponível em: <<https://icd.who.int/browse10/2019/en#/O10-O16>>. Acesso em 01 junho 2021.
13. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Preterm birth**. Geneva: WHO, updated Nov 2015. Available from: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>>. Acesso em 20 mar 2021.
14. LIVINGSTON, J. R. et al. Uric Acid as a Predictor of Adverse Maternal and Perinatal Outcomes in Women Hospitalized With Preeclampsia. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 36, n. 10, p. 870–877, out. 2014.
15. BOUTER, A. R.; DUVEKOT, J. J. Evaluation of the clinical impact of the revised ISSHP and ACOG definitions on preeclampsia. **Pregnancy Hypertension**, v. 19, p. 206–211, jan. 2020.
16. TOCHIO, A. et al. Does pre-eclampsia without proteinuria lead to different pregnancy outcomes than pre-eclampsia with proteinuria? **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 45, n. 8, p. 1576–1583, jul. 2019.

17. KALLELA, J. et al. The diagnosis of pre-eclampsia using two revised classifications in the Finnish Pre-eclampsia Consortium (FINNPEC) cohort. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 16, n. 1, 12 ago. 2016.
18. REDDY, M. et al. The impact of the definition of preeclampsia on disease diagnosis and outcomes: a retrospective cohort study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 224, n. 2, p. 217.e1–217.e11, fev. 2021.
19. MAGEE L.A. et al. Serious perinatal complications of non-proteinuric hypertension: an international, multicentre, retrospective cohort study. **Journal of obstetrics and gynaecology Canada**. V. 25, maio 2003.
20. GIORDANO J.C.; PARPINELLI M.A.; CECATTI J.G.; HADDAD S.M.; COSTA M.L., et al. The Burden of Eclampsia: Results from a Multicenter Study on Surveillance of Severe Maternal Morbidity in Brazil. **PLoS ONE**. 2014; 9(5): e97401.
21. DONG, X. et al. Proteinuria in preeclampsia: Not essential to diagnosis but related to disease severity and fetal outcomes. **Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health**, v. 8, p. 60–64, abr. 2017.
22. HOMER, C. S. et al. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 26, n. 2, p. 295–302, fev. 2008.
23. THORNTON, C. E. et al. Role of proteinuria in defining pre-eclampsia: Clinical outcomes for women and babies. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 37, n. 4, p. 466–470, abr. 2010.
24. XIONG, X. et al. Association of preeclampsia with high birth weight for age. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 183, n. 1, p. 148–155, jul. 2000.

25. TOURINHO, A. et al. Peso ao Nascer: Uma Abordagem Nutricional. **Com. Ciências Saúde**, v. 22, n. 4, p. 19–30, 2013.
26. LEISMANN DE OLIVEIRA, L. et al. Maternal and neonatal factors related to prematurity. **Rev Esc Enferm USP** -, v. 50, n. 3, p. 382–389, 2016.
27. HODGINS, S. Pre-eclampsia as Underlying Cause for Perinatal Deaths: Time for Action. **Global Health: Science and Practice**, v. 3, n. 4, p. 525–527, dez. 2015.
28. BRAMHAM, K. et al. Adverse maternal and perinatal outcomes in women with previous preeclampsia: a prospective study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 204, n. 6, p. 512.e1–512.e9, jun. 2011.
29. ROJAS-ARIAS, J. L. et al. Characterization of Atypical Preeclampsia. **Fetal Diagnosis and Therapy**, v. 38, n. 2, p. 119–125, 18 fev. 2015.
30. VIDAEFF, A. C.; SAADE, G. R.; SIBAI, B. M. Preeclampsia: The Need for a Biological Definition and Diagnosis. **American Journal of Perinatology**, v. 38, n. 09, p. 976–982, 27 jan. 2020.
31. ABALOS, E. et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 170, n. 1, p. 1–7, set. 2013.

8. Anexo A: Solicitação de dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO – USP DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

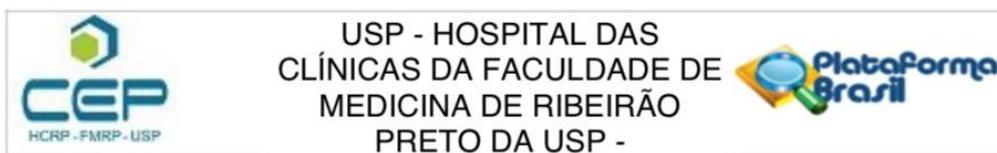
À Coordenação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Ao Comitê de Pesquisa do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia,

Solicito, através deste documento, dispensa na aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido na realização do estudo denominado “Análise retrospectiva dos desfechos maternos e perinatais a partir dos novos critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia em um centro de referência em pré natal de alto risco”, uma vez que a pesquisa trata-se de estudo retrospectivo com análise de prontuários médicos e coleta de dados secundários já investigados, sem estabelecer relação direta com o entrevistado.

Atenciosamente,
Samara Mirelly dos Santos Guedes

9. Anexo B: Aprovação do Comitê de ética e pesquisa.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE RETROSPECTIVA DOS DESFECHOS MATERNS E PERINATAIS A PARTIR DOS NOVOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE PRÉ- ECLÂMPSIA EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM PRÉ NATAL DE ALTO RISCO.

Pesquisador: SAMARA MIRELLY DOS SANTOS GUEDES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39295420.4.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.386.807

Apresentação do Projeto:

A pré-eclâmpsia é uma doença hipertensiva que afeta 2 a 5% das gestações e é uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna e infantil. Previamente foi definida como o início da hipertensão acompanhada de proteinúria significativa após 20 semanas de gestação. Recentemente, sua definição foi ampliada pela Sociedade Internacional do Estudo da Hipertensão na Gravidez (ISSHP). Devido sua condição multissistêmica, pode levar a graves complicações renais, hepáticas, hematológicas, neurológicas, cardiopulmonares e placentárias. O parto é o único tratamento definitivo; no entanto, muitos casos podem ser gerenciados com adequado monitoramento materno-fetal.

Objetivo da Pesquisa:

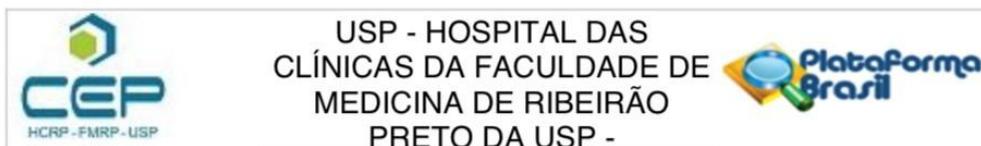
Analisar o impacto nos desfechos materno e neonatal após implementação de novos critérios diagnósticos na detecção de pré- eclâmpsia e hipertensão em gestantes cuja gestação foi resolvida no Centro de Referência em Gestação de Alto Risco do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Pesquisa com risco mínimo

Benefícios: Diminuir morbidade e mortalidade materna e neonatal com o aumento da sensibilidade

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.386.807

na detecção da pré eclâmpsia após implementação dos novos critérios a fim de evitar as complicações causados por essa patologia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo quantitativo descritivo retrospectivo, de caráter documental utilizando registros de prontuários para sustentar a busca de informação e análise em prontuários de pacientes atendidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, localizado na Avenida dos Bandeirantes, 3900, Campus Universitário, na cidade de Ribeirão Preto - SP, no período de 01 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2019.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de análise de dados secundários (Anexo A) A coleta de dados terá início somente após aprovação, de acordo com os critérios e princípios éticos em pesquisas com seres humanos, editados pela resolução N° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, garantindo a confidencialidade, anonimato e a não utilização das informações em prejuízo dos outros, sendo os dados obtidos empregados somente para fins previstos nesta pesquisa.

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

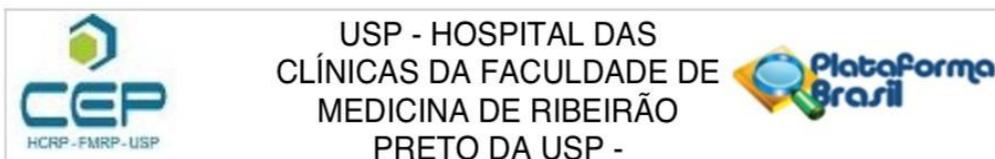
Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.386.807

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1620059.pdf	15/10/2020 20:48:47		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_departamentogo.pdf	15/10/2020 20:48:02	SAMARA MIRELLY DOS SANTOS GUEDES	Aceito
Outros	aprovacao_upc.pdf	15/10/2020 20:46:57	SAMARA MIRELLY DOS SANTOS GUEDES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_consentimento.pdf	15/10/2020 20:46:10	SAMARA MIRELLY DOS SANTOS GUEDES	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_assinada.pdf	15/10/2020 20:45:13	SAMARA MIRELLY DOS SANTOS GUEDES	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	06/10/2020 15:39:30	SAMARA MIRELLY DOS SANTOS GUEDES	Aceito
Outros	Aprovacao_DGO.docx	06/10/2020 15:35:14	SAMARA MIRELLY DOS SANTOS GUEDES	Aceito
Outros	Formulario_SAME.pdf	06/10/2020 15:32:32	SAMARA MIRELLY DOS SANTOS GUEDES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 09 de Novembro de 2020

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
 (Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

10. Apêndice A: Formulário de coleta de dados

Universidade de São Paulo - USP
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - FMRP
Programa de Mestrado Profissional em Medicina

Título: Análise dos desfechos maternos e perinatais a partir dos novos critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia em um centro de referência em pré natal de alto risco.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Carvalho Cavalli

Nome: _____

Registro: _____

Ano: _____

Idade materna (anos): _____

Idade gestacional (semanas): _____

Uso de anti-hipertensivo: Quantos? Qual?

Pressão arterial sistólica (mmHg): _____

Pressão arterial diastólica (mmHg): _____

Lesão de órgão alvo isolada: () Sim () Não

Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$): _____

TGO (U/L): _____

Creatinina séria (mg/dl): _____

Iminência de eclâmpsia: S () Sim () Não

Eclâmpsia: () Sim () Não

Edema agudo de pulmão: () Sim () Não

Proteinúria: () Sim () Não

Proteinúria de 24h (g): _____

Relação proteína/ Creatinina (mg/g): _____

Urina tipo I (mg): _____

Restrição de crescimento () Sim () Não

intrauterino:

Admissão CTI: () Sim () Não

Síndrome Hellp: () Sim () Não

Eclâmpsia: () Sim () Não

Óbito materno: () Sim () Não

Via de parto: () Sim () Não

Peso ao nascer (quilograma): _____

Apagar 5º minuto: _____

Admissão CTI Neonatal: () Sim () Não

Óbito fetal: () Sim () Não

Óbito neonatal: () Sim () Não