



Walter Toledo Amaral



**Síndromes Hipertensivas Gestacionais: identificação de fatores de risco e de complicações como subsídio para proposta de políticas públicas para a redução da morbimortalidade materna.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, projeto MINTER (FMB-Unesp/ESCS-FEPECS-DF) para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Peraçoli  
Coorientadora: Profa. Dra. Sulani Silva de Souza

**MINTER**

**Escola Superior de Ciências da Saúde / FEPECS**  
Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia  
**Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp**

2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **SULAMITA SELMA CLEMENTE COLNAGO**

Amaral, Walter Toledo.

Síndromes Hipertensivas Gestacionais : identificação de fatores de risco e de complicações como subsídio para proposta de políticas públicas para a redução da morbimortalidade materna / Walter Toledo Amaral. - Botucatu, 2011

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2011

Orientador: José Carlos Peraçoli

Coorientador: Sulani Silva de Souza

Capes: 40101150

1. Hipertensão na gravidez.

Palavras-chave: Gravidez; Hipertensão Arterial; Hipertensão Gestacional; Morbidade Materna; Mortalidade Materna; Pré Eclampsia.

## **AGRADECIMENTOS**

- Às pacientes, puérperas do HRC pela colaboração e paciência;
- À equipe de enfermagem da maternidade do HRC;
- Aos Residentes da Ginecologia e Obstetrícia do HRC, em particular ao Doutor Lúcio Ribeiro da Silva;
- Aos meus filhos Viviane, Vinicius e Flávia;
- Agradecimento especial à minha esposa Heloísa, pela paciência durante todo este período;
- Aos colegas da ESCS/FEPECS em particular às doutoras Fátima, Adriana e Ana Patrícia.
- Ao meu caro orientador Prof. José Carlos Peraçoli pela sua calma, tranquilidade e experiência, vitais na feitura deste trabalho.

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO I – ARTIGO DE REVISÃO.**

|                                                            |          |
|------------------------------------------------------------|----------|
| <b>FATORES DE RISCO RELACIONADOS À PRÉ-ECLÂMPsia. ....</b> | <b>5</b> |
| INTRODUÇÃO.....                                            | 6        |
| IDADE MATERNA .....                                        | 7        |
| ETNIA .....                                                | 7        |
| ATIVIDADE FÍSICA.....                                      | 8        |
| TABAGISMO.....                                             | 8        |
| OBESIDADE .....                                            | 10       |
| COABITAÇÃO SEXUAL .....                                    | 10       |
| TROCA DE PARCEIRO.....                                     | 11       |
| ANTECEDENTE FAMILIAR .....                                 | 12       |
| INFECÇÕES .....                                            | 12       |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                            | 13       |

### **CAPÍTULO II – TESE / DISSERTAÇÃO**

#### **SÍNDROMES HIPERTENSIVAS GESTACIONAIS:**

#### **IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO E DE COMPLICAÇÕES COMO**

#### **SUBSÍDIO PARA PROPOSTA DE POLÍTICAS PÚBLICAS PARA A REDUÇÃO**

|                                         |           |
|-----------------------------------------|-----------|
| <b>DA MORBIMORTALIDADE MATERNA.....</b> | <b>17</b> |
| RESUMO.....                             | 18        |
| INTRODUÇÃO.....                         | 20        |
| JUSTIFICATIVA.....                      | 22        |
| OBJETIVOS.....                          | 23        |
| RESULTADOS.....                         | 26        |
| POPULAÇÃO ESTUDADA.....                 | 31        |
| DISCUSSÃO .....                         | 31        |
| CONCLUSÕES .....                        | 35        |
| CONSIDERAÇÕES.....                      | 35        |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....         | 36        |

|                   |           |
|-------------------|-----------|
| <b>ANEXO.....</b> | <b>40</b> |
|-------------------|-----------|

**CAPÍTULO I – ARTIGO DE REVISÃO.**  
**FATORES DE RISCO RELACIONADOS À PRÉ-ECLÂMPsia.**

## INTRODUÇÃO

Há estreita relação entre os índices de mortalidade materna e desenvolvimento social, econômico e cultural de uma região. A mortalidade materna constitui-se em uma severa violação dos direitos reprodutivos da mulher, visto que, praticamente todos os óbitos maternos podem ser evitáveis, desde que se ofereça assistência pré-natal de qualidade, que possibilite a identificação precoce dos fatores de risco.

Quanto menor o grau de desenvolvimento de uma população, maior é a participação das síndromes hipertensivas, hemorrágicas e infecciosas no obituário materno<sup>1</sup>. Em países desenvolvidos, essas causas têm diminuído progressivamente, sendo substituídas por outras de características mais complexas<sup>2</sup>.

No Brasil, a hipertensão arterial é a causa de morte materna mais frequente<sup>1,3</sup>, e segundo Victora et al.<sup>4</sup>, responsável por 23% das mortes maternas diretas. Este cenário já deveria ter mudado, pois existem intervenções que comprovadamente reduzem o número de mortes maternas decorrentes dessas complicações obstétricas: melhora dos níveis sócio-econômicos, introdução de meios tecnológicos importantes na assistência obstétrica, na assistência anestésica, no diagnóstico precoce e adequado das complicações obstétricas.

Entre as síndromes hipertensivas relacionadas com a gestação a pré-eclâmpsia (PE) como manifestação isolada ou sobreposta à hipertensão arterial crônica, merece destaque por ser específica da gestação e a principal responsável pelas taxas de morbimortalidade materna e perinatal.

No século XX, muitos pesquisadores buscaram estabelecer novos conceitos em relação a etiologia da PE descrevendo-se o papel da placenta no desenvolvimento da gestação normal ou patológica<sup>5</sup>. Ela é uma enfermidade do endotélio materno de origem placentária. É específica da espécie humana e da gestação. É o resultado final de uma complexa interação molecular entre a decídua uterina e as células trofoblásticas. Caracteriza-se por perfusão uteroplacentária restrita, associada à resposta inflamatória materna inadequada e a disfunção endotelial. Não existe PE espontânea em animais, o que dificulta a compreensão de sua fisiopatologia. Os argumentos a favor da origem placentária são a ocorrência exclusiva durante a gravidez, seu desaparecimento após a retirada da placenta, sua possível ocorrência na ausência de embrião (gestação molar) e, finalmente, a ausência de conexão com o ambiente uterino, já que ela pode ocorrer em casos de prenhez abdominal<sup>6,7</sup>. É uma síndrome materna caracterizada por resposta inflamatória generalizada, envolvendo diretamente o endotélio vascular e a circulação de leucócitos<sup>8,9</sup>.

Apesar do desconhecimento da etiologia da PE e o conhecimento ainda em evolução da sua fisiopatologia, alguns fatores estão relacionados com o desenvolvimento da doença.

## **IDADE MATERNA**

Anualmente ocorrem vinte milhões de partos em todo o mundo em mulheres jovens e primíparas, sendo 80% destes em países em desenvolvimento. Vinte a 25% dos nascimentos são oriundos de gestantes adolescentes, sabidamente mais predispostas a desenvolverem várias intercorrências durante a gestação, destacando-se a PE e suas complicações<sup>10</sup>.

Estudo realizado em população de adolescentes sul-americanas mostrou aumento significativo da incidência de PE, eclâmpsia, restrição de crescimento intra-uterino e morte materna, quando comparada a uma população de gestantes com mais de 20 anos. Mostrou ainda que as adolescentes precoces (<15 anos) apresentavam maior morbidade do que aquelas com mais que 15 anos<sup>10</sup>.

A literatura mostra que a incidência de hipertensão nas adolescentes grávidas situa-se entre 10% e 31%. Quando se controlam os fatores confundidores (assistência pré-natal, correção dos hábitos de vida e nutricionais, paridade, obesidade e apoio familiar) as cifras não diferem das gestantes não adolescentes<sup>11</sup>.

Segundo Duckitt & Harrington<sup>12</sup>, mulheres com idade acima de 40 anos desenvolvem duas vezes mais PE que mulheres mais jovens, com risco similar entre primíparas e múltiparas. Entretanto é importante assinalar que, a maioria dos estudos não controlou fatores confundidores, tais como hipertensão arterial e diabetes prévios.

Assim, considera-se que a ocorrência de PE e suas complicações não está relacionada diretamente com a idade da gestante<sup>11,12</sup>.

## **ETNIA**

Mulheres afro-descendentes têm maior incidência de hipertensão arterial crônica, mas não de PE, quando comparadas com as de outras etnias. Entretanto, verifica-se aumento de PE sobreposta à hipertensão crônica quando comparadas com mulheres hipertensas crônicas de outras etnias<sup>13</sup>.

Alguns autores ressaltam que em relação às primíparas, a incidência de PE é o dobro na população afro-descendente, quando comparada com a população branca<sup>14</sup>.

## **ATIVIDADE FÍSICA**

A atividade física regular produz efeitos benéficos na atividade cardiovascular, além de diminuir a resistência periférica à insulina, supondo-se assim que possa também reduzir a incidência de PE ou da sua gravidade em mulheres de risco<sup>15</sup>.

Um estudo realizado na Noruega<sup>16</sup> analisou de forma conjunta a atividade profissional e física sem fins desportivos em 2600 gestantes, no sentido de avaliar se de forma isolada ou associada protegeriam contra o desenvolvimento e/ou reduziriam a gravidade da PE em gestantes de risco. Mulheres com atividade física regular e dispêndio de calorias, desempregadas ou com atividade laboral não sedentária apresentaram menor incidência da doença quando comparadas com grupo controle. O mesmo resultado não se observou em relação à hipertensão gestacional (HG) e em mulheres cujo índice de massa corpórea pré-gestacional era maior que 30. Entretanto, outros estudos não foram capazes de confirmar esses achados e, atividade profissional ou atividade que demande esforço físico importante parecem aumentar as taxas de PE ou de sua gravidade em pacientes de risco<sup>17</sup>.

## **TABAGISMO**

Estudos mostram associação inversa entre tabagismo e PE, com relatos de queda de até 30% na incidência da patologia em mulheres fumantes. Entretanto, tabagistas que desenvolvem PE apresentam piores resultados perinatais com maior ocorrência de restrição de crescimento intra-uterino, descolamento prematuro de placenta, baixo peso ao nascer e prematuridade<sup>18-20</sup>. Engel et al.<sup>18</sup>, em estudo retrospectivo de gestações acima de 24 semanas, mostraram diminuição global na incidência de PE em fumantes (IC: 0,82/0,94), fato não observado nos casos de PE sobreposta à hipertensão crônica. A proteção conferida pelo fumo parece ser idade dependente, havendo uma diminuição progressiva com o avançar da idade.

O modelo fisiopatológico da PE implica dois estágios: o primeiro relacionado à placentação anormal, e o segundo mediado pela hipóxia e pela disfunção placentária,



provocando a liberação de uma série de fatores na circulação materna, desencadeando os sinais clínicos da doença. O sFlt1, proteína solúvel antiangiogênica, hoje considerada como um dos principais fatores circulantes relacionado à PE, tem seu incremento no soro materno cerca de cinco semanas antes do aparecimento dos sinais clínicos da doença. Fumantes têm baixos níveis circulantes quando comparadas às não fumantes. Estudos *in vitro* mostram que o Monóxido de Carbono e não a nicotina diminui a concentração de sFlt1 em culturas de células endoteliais<sup>19</sup>.

Outro estudo em população norte-americana de primigrávidas fumantes e não fumantes normotensas antes da gestação verificou que o fumo é fator redutor da incidência de PE, sendo que esta proteção praticamente desaparece nas mulheres obesas. Por outro lado, o fumo está associado à restrição do crescimento fetal intraútero (RCIU), sendo fator de piora na presença de PE. Uma observação importante desse estudo é que o sobrepeso e a obesidade são potentes indutores da resistência aumentada à insulina, à hiperlipidemia, inflamação e à disfunção endotelial, eliminando a ação protetora do fumo no desencadeamento da PE. A ocorrência da doença foi semelhante entre obesas fumantes e mulheres não fumantes<sup>20</sup>.

O fumo causa disfunção endotelial e placentação anormal, lesões comuns na PE e no RCIU. Disfunção endotelial está presente antes, durante e após gestações complicadas por PE e RCIU. Como explicar o efeito discordante nessas duas morbidades? As hipóteses em favor do mecanismo de defesa centram-se em alterações ao nível vascular materno: a) hipotensão causada por toxinas como o tiocianato; b) inibição do tromboxano que é indutor de vasoconstrição; c) inibição de fatores antiangiogênese. Porém, não justificam a maior incidência de RCIU. A pré-eclâmpsia se estabelece em um contexto de disfunção endotelial materna e alterações metabólicas (hiperglicemia, hiperinsulinemia, inflamação e hiperlipidemia) e a RCIU isolada se desenvolve quando a disfunção endotelial não é acompanhada de anormalidades metabólicas. Marcadores da disfunção endotelial são comuns tanto à PE quanto à restrição ao crescimento, e marcadores da disfunção metabólica não são encontrados no RCIU<sup>18-20</sup>.

Mulheres que cessam o tabagismo no início da gestação não apresentam redução no risco de desenvolver a doença. Aquelas que permanecem fumando durante a gravidez ou interrompem o uso nas semanas finais estão protegidas<sup>19</sup>.

## OBESIDADE

A obesidade é um importante fator de risco para PE, cuja taxa aumenta quanto maior o índice de massa corporal (IMC). Essa morbidade está intimamente relacionada com o aumento da resistência periférica à insulina, também fator de risco para PE. Possíveis explicações estariam fundamentadas no aumento do estresse oxidativo associado à circulação hiperdinâmica; dislipidemia com realce do estresse oxidativo mediado por citocinas; aumento da atividade simpática e aumento da reabsorção tubular de sódio e, a interferência direta do estado hiperinsulinêmico no processo de placentação. O tecido adiposo produz hormônios específicos (adipocinas) com potente ação inflamatória e relacionada ao desenvolvimento da PE, atuando como marcadores na identificação precoce da doença. A concentração de adiponectina, adipocina com ação antiinflamatória, diminui à medida que o IMC aumenta com incremento da resistência periférica à insulina. Mulheres com baixo peso têm menor taxa de anormalidades metabólicas que as obesas, ficando portanto, protegidas<sup>21</sup>.

## COABITAÇÃO SEXUAL

Estudos epidemiológicos suportam o conceito de que a má adaptação materno-fetal (paterna) está intimamente relacionada ao desenvolvimento da PE. A má adaptação imune determina uma resposta materna inadequada aos antígenos fetais oriundos do DNA paterno e seria a chave do desencadeamento do processo fisiopatológico da PE. Esta resposta imune anormal contribuiria para a invasão inadequada das artérias espiraladas pelas células trofobláticas, característica tanto da PE como da RCIU<sup>22</sup>.

Os primeiros trabalhos sugerindo que a exposição repetida ao sêmen paterno seria fator de redução da PE surgiram em 1977<sup>23</sup>. Em 1994, um estudo retrospectivo que relacionava o tempo de coabitação sexual e a incidência de PE/ HG mostrou que a duração desse tempo, antes da concepção, era inversamente proporcional à incidência de PE<sup>24</sup>. Apesar de vários estudos retrospectivos terem corroborado tais achados<sup>25-27</sup>, um estudo prospectivo em mulheres múltiparas não encontrou esta associação<sup>28</sup>.

Outro estudo prospectivo multicêntrico avaliou a relação entre o tempo de coabitação e a ocorrência de pequenos para idade gestacional (PIG)<sup>26</sup>. A hipótese partiu do pressuposto que nulíparas que desenvolvem PE e/ou PIG teriam menor tempo de exposição ao sêmen paterno do que àquelas com gestações não complicadas. Demonstrou-se que

um pequeno período de coabitação sexual aumenta a incidência de PE, não havendo após ajuste de fatores confundidores, relação significativa quanto à taxa de PIG. Diferentemente de outros estudos, este avaliou apenas nulíparas e, entre aquelas que usavam condon, considerou apenas o período de relações sem o uso do mesmo.

O efeito protetor do maior tempo de coabitação sexual pode ser explicado pela tolerância materna aos antígenos paternos, a partir do contato repetido desses com a mucosa materna. A deposição do sêmen no trato genital feminino desencadeia uma cascata de eventos celulares e moleculares que causam uma reação inflamatória. Estudos recentes confirmam que a exposição ao sêmen paterno induz a um processo de aloimunização na mulher<sup>29,30</sup>.

Outro dado interessante que reforça a importância da resposta imunológica materna é que gestantes HIV+ com deficiência de Células T apresentam menor incidência de PE que as imunocompetentes<sup>30</sup>.

Também a prática do sexo oral e o sexo sem preservativo com mesmo parceiro antes da concepção representam um fator de proteção<sup>31</sup>

Todos estes achados sugerem que o menor tempo de exposição aos antígenos paternos aumenta o risco de desenvolver a doença.

## **TROCA DE PARCEIRO**

Geralmente a PE é considerada uma doença típica da primeira gestação. O risco está aumentado naquelas com exposição limitada ao esperma do parceiro antes da concepção. Isso justificaria em parte o alto risco de PE em mulheres com idade abaixo de 20 anos. Um aborto prévio ou gestação sadia com o mesmo parceiro reduziria o risco de desenvolver PE. O risco estaria aumentado na troca de parceiro. Alguns autores sugerem que o intervalo interpartal estaria relacionado com o risco da PE<sup>32</sup>, sendo que quanto maior, menor seria o risco. Dados não corroborados por outros estudiosos<sup>33</sup>. Dessa forma, os achados relacionados com o intervalo interpartal não são hoje considerados quando se levanta a discussão sobre os fatores de risco para PE. De qualquer forma, muitos casais que têm grandes intervalos interpartais são aqueles cujas mulheres são portadoras da SOP (infertilidade secundária), apresentando resistência periférica à insulina aumentada, fator de risco considerado na gênese da PE.

Evidências sugerem a existência do chamado pai de risco. Trabalhos escandinavos e americanos confirmam sua existência. Estudando grupos populacionais, concluíram que o pai que tem histórico de PE em gestação anterior é de alto risco para produzir nova gestação com PE em outra mulher, independentemente se esta já teve ou não PE em gestação anterior<sup>34,35</sup>. Homens com história de gestações anteriores com PE têm uma maior incidência de recorrência em nova parceira. PE é relativamente comum em gestações cujo pai, mas não a mãe, é proveniente de gestações complicadas pela patologia. Gestações molares são 100% geneticamente de origem paterna e comumente evoluem com PE símile<sup>36</sup>.

## ANTECEDENTE FAMILIAR

Alguns trabalhos têm mostrado alta incidência de PE entre familiares. A ocorrência da patologia na mãe e/ou irmã parece exercer forte influência no aparecimento desta<sup>37</sup>. Mulheres provenientes de gestações complicadas por PE têm um elevado risco de desenvolverem a patologia em suas próprias gestações<sup>37</sup>.

Estudos genéticos identificaram *locis* em diversos cromossomos que sugerem ser a doença uma desordem multigênica. Cerca de 12 genes foram identificados como envolvidos no processo de má decidualização, levando a má placentação no primeiro trimestre. Outros genes se relacionam com o processo de regulação do Sistema Renina Angiotensina, assim como na produção de Óxido Nítrico de origem endotelial. Situações descritas como relacionados ao desencadear e à evolução da PE<sup>34</sup>.

## INFECÇÕES

Gestações sadias são o resultado de um processo inflamatório sistêmico, que favorece a implantação do ovo e o desenvolvimento da gestação. Na PE, esse processo está exacerbado. Portanto, a doença não é uma entidade isolada, mas um final extremo negativo produzido a partir de uma variedade de respostas inflamatórias sistêmicas induzidas pela própria gestação<sup>38</sup>. O fundamento é que qualquer fator que possa realçar essas respostas pode predispor a PE. Assim, acredita-se que qualquer fator que intensifique a reação inflamatória materna, como processos infecciosos e doenças reumáticas podem predispor à PE. A literatura mostra que infecções maternas como as do trato urinário, periodontal, por clamídia e pelo citomegalovírus estão associadas com a patologia<sup>39</sup>.

Na assistência pré-natal, a identificação de fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da pré-eclâmpsia é fundamental para que se possa promover uma vigilância mais cuidadosa no sentido de diagnosticar os primeiros sinais e/ou sintomas da doença. Como não existem meios eficazes, a nível populacional, de prevenção da pré-eclâmpsia, uma vez identificados esses sinais e/ou sintomas, é fundamental que a atenção esteja voltada para impedir o agravamento da doença e assim, reduzir a morbimortalidade materna e perinatal.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boyaciyen K, Ferrigno MPA, Vega CEP, Antonini BS, Luiz CP. Mortalidade materna na cidade de São Paulo de 1993 a 1995. *Rev. Brás. Ginecol. Obstet* 1998; 20:13-18.
2. Wildman K, Bouvier-Colle MH, the MOMS group. Maternal mortality as an indicator of obstetric care in Europe. *BJOG* 2004; 111(2):164-69.
3. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367:1066-74.
4. Victora CG, Aquino EML, Leal MC, Monteiro CA, Barros FC, Szwarcwald CL. Saúde de mães e crianças no Brasil: progressos e desafios. *www.the lancet.com*. Publicado online em 9 de maio de 2011 DOI:10.1016/S0140-6736 (11)60138-4.
5. Bell MJ. A Historical Overview of Preeclampsia-Eclampsia. *JOGNN* 2010; 39: 510-18.
6. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Pathophysiology of Preeclampsia. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2008; 37:16-23.
7. Piering WF, Garancis JG, Becker CG. Preeclampsia related to a functioning extrauterine placenta: report of a case and 25-year follow-up. *Am J Kidney Dis* 1993; 21(3):310-3.
8. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 499-506.
9. Luppi P, Deloia JA. Monocytes of preeclamptic women spontaneously synthesize pro-inflammatory cytokines. *Clin Immunol* 2006; 118: 268-75.

10. Conde- Agudelo A, Belizán JM, Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Crosssectional study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 192:342-9.
11. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of preeclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2011; doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006.
12. Duckitt K. Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330:565.
13. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse Perinatal Outcomes and Risk Factors for Preeclampsia in Women With Chronic Hypertension. A Prospective Study. *Hypertension* 2008; 51:1002-09.
14. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynaecol* 1997; 172:1003-1010.
15. Saftlas AF, Logsden-Sackett N, Wang W, Woolson R, Bracken MB. Work, Leisure-Time Physical Activity, and Risk of Preeclampsia and Gestational. *HypertensionAm J Epidemiol* 2004; 160:758-65.
16. Magnus P, Trogstad L, Owe KM, Olsen SF, Nystad W. Recreational Physical Activity and the Risk of Preeclampsia: A Prospective Cohort of Norwegian Women. *Am J Epidemiol* 2008; 168:952-57.
17. Østerdal M, Strøm M, Klemmensen A, Knudsen V, Juhl M, Halldorsson T, Nybo A, Magnus P, Olsen S. Does leisure time physical activity in early pregnancy protect against preeclampsia? Prospective cohort in Danish women. *BJOG* 2009; 116:98-107.
18. Engel SM, Janevic TM, Stein CR, Savitz DA. Maternal Smoking, Preeclampsia, and Infant Health Outcomes in New York City, 1995-2003. *Am J Epidemiol* 2009; 169:33-40.
19. Wikstrom AK, Stephansson O, Cnattingius S. Tobacco Use During Pregnancy and Preeclampsia Risk Effects of Cigarette Smoking and Snuff. *Hypertension* 2010; 55:1254-59.
20. Ness RB, Zhang J, Bass D, Klebanoff MA. Interactions between Smoking and Weight in Pregnancies Complicated by Preeclampsia and Small-for-Gestational-Age Birth *Am J Epidemiol* 2008; 168:427-33

21. Callaway LK, O'Callaghan M, McIntyre DH. Obesity and the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 2009; 28: 473-93.
22. Barton JR, Sibai BM. Prediction and Prevention of Recurrent Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2008; 112:359-72.
23. Marti JJ, Hermann U. Immunogestosis: a new etiologic concept of essential EPH gestosis, with special consideration of the primigravid patient. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128:489-93.
24. Robillard PY, Hulsey TC, Perianin J, Janky E, Miri EH, Papiernik E. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994; 344:973-5.
25. Einarsson JI, Sangi-Haghpeykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1241-3.
26. Khoa EM, McCowan LME, North RA, Roberts CT, Chana E, Black MA, Taylor RS, Dekker GA. On behalf of the SCOPE Consortium. Duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. *Journal of Reproductive Immunology* 2009; 82:66-73.
27. Dekker G, Robillard PY. Preeclampsia: is the immune maladaptation hypothesis still standing? An epidemiological update. *Journal of Reproductive Immunology* 2007; 76: 8-16.
28. Ness RB, Markovic N, Harger G. Barrier methods, length of preconception intercourse, and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23:227-35.
29. Robertson SA, Ingman WV, O'leary S, Sharkey DJ, Tremellen KP. Transforming growth factor beta—a mediator of immune deviation in seminal plasma. *Journal of Reproductive Immunology* 2002; 57:109-128.
30. Peters B, Whittall T, Babaahmady K, Gray K, Vaughan R, Lehner T. Effect of heterosexual intercourse on mucosal alloimmunisation and resistance to HIV-1 infection. *Lancet* 2004; 363: 518-524.



31. Kyrou D, Kolibianakis EM, Devroey P. Human Musavi Fatemi. Is the use of donor sperm associated with a higher incidence of preeclampsia in women who achieve pregnancy after intrauterine insemination? *Fertility and Sterility* 2010; 93:1124-27.
32. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2002; 346:33–38.
33. Li DK, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 57–62.
34. Zafarmand MH, Sabour FA, Schouw SVD, Grobbee YT, De Leeuw DE, Bots PW. The M235T variant of the angiotensinogen gene is related to development of self-reported hypertension during pregnancy: the Prospect-EPIC Cohort Study. *Hypertens. Res* 2008; 31: 1299-1305.
35. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: population based study. *BMJ* 1998; 316:1343–47.
36. Sheppard SJ, Khalil RA. Risk Factors and Mediators of the Vascular Dysfunction Associated with Hypertension in Pregnancy. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets* 2010; 10:33-52
37. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: Family history as a predictor of preeclampsia *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 193:965–72.
38. Huppertz B. Placental Origins of Preeclampsia: Challenging the Current Hypothesis. *Hypertension* 2008; 51:970-75.
39. Dadelszen VP, Magee LA, Kraiden M. Levels of antibodies against cytomegalovirus and Chlamydia pneumoniae are increased in early onset preeclampsia. *BJOG* 2003; 110:725–30.



## **CAPÍTULO II – TESE / DISSERTAÇÃO**

### **SÍNDROMES HIPERTENSIVAS GESTACIONAIS: IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO E DE COMPLICAÇÕES COMO SUBSÍDIO PARA PROPOSTA DE POLÍTICAS PÚBLICAS PARA A REDUÇÃO DA MORBIMORTALIDADE MATERNA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Peraçoli

Coorientadora: Profa. Dra. Sulani Silva de Souza

Botucatu - SP

2011

## RESUMO

**Introdução:** a pré-eclâmpsia é uma das principais causas de morbimortalidade materna e perinatal no Brasil e no mundo. É uma patologia heterogênea, multifatorial, sem etiologia esclarecida e fisiopatologia complexa. A identificação de fatores de risco ao seu desenvolvimento pode auxiliar na prevenção e diagnóstico precoce do início clínico da doença.

**Objetivo:** identificar fatores de risco e complicações da pré-eclâmpsia (PE) / hipertensão gestacional (HG) em uma população de primigestas atendida no Hospital Regional da Ceilândia – Brasília - Distrito Federal.

**Sujeitos e método:** foi realizado estudo caso controle, no período de novembro de 2009 a dezembro de 2010, em população de primigestas com resolução da gestação no Hospital Regional da Ceilândia (DF). Foram incluídas todas as primigestas com diagnóstico de PE / HG, com escolha aleatória dos casos controle (01 primigesta com PE/HG para 03 primigestas normotensas). As variáveis estudadas (socio-demográficas, obstétricas, complicações maternas e perinatais) foram coletadas através de questionário previamente testado, após o consentimento livre e esclarecido da gestante. Na análise dos dados foram aplicados os testes do qui-quadrado, de Fisher e de comparação múltipla.

**Resultados:** dentre 1264 primigestas analisadas, 972 (76,9%) eram normotensas e 292 (23,1%) hipertensas, destas 64 (22%) eram hipertensas gestacionais e 228 (78%) pré-eclâmplicas. Fatores de risco tais como idade materna acima de 35 anos, mãe hipertensa ou com hipertensão durante a gestação, irmã com hipertensão na gestação, uso de condon masculino como meio anticoncepcional, obesidade e ganho de peso excessivo durante a gestação mostraram correlação estatística com o desenvolvimento da patologia.

**Conclusão:** O desenvolvimento da doença em primíparas está associado à história familiar e à obesidade. Fatores que podem servir como screening para identificação precoce de pacientes em risco de desenvolverem pré-eclâmpsia.

**Palavras-chave:** Gravidez. Hipertensão Arterial. Hipertensão Gestacional. Pré-eclâmpsia. Morbidade Materna. Mortalidade Materna.

**Abstract:** Preeclampsia is a major cause of morbidity and mortality maternal and perinatal in Brazil and worldwide. It is a heterogeneous, multifactorial disorder. The aim of this study was to determine the risk factors associated with preeclampsia. We hope that these factors can be used as a screening for preeclampsia prediction.

**Objective:** To analyze population of primiparous pregnant women diagnosed with Preeclampsia / Gestational Hypertension, in Ceilândia Hospital (HRC) – Brasília – Distrito Federal.

**Methods:** Case-Control Study from November 2009 to December 2010 in a population of primiparous mothers who give birth at Ceilândia Hospital (DF). Will be included all women diagnosed with pregnancy and Preeclampsia / Gestational Hypertension (National High Blood Pressure Education Program, 2000), with random selection of control cases (01 with postpartum HA - 03 normotensive mothers. Minimum Forecast: 1200). The patient must have a diagnosis of pregnancy, first pregnancy. Data will be collected through a previously tested questionnaire; consent was obtained from the patient.

**Results:** Among 1264 mothers, primiparous women who gave birth in the HRC between november/2009 December/2010, 972 were diagnosed as normotensive and 292 hypertensive, 64 PE and 228 non-proteinuric gestational hypertension. Epidemiological data such as maternal age above 35 years, mother hypertension or with hypertension during pregnancy, sister with hypertension in pregnancy, use of male condom as a mean of contraception, obesity and excessive weight gain during pregnancy showed a strong statistical correlation with the development PE.

**Conclusion:** The development of disease in nulliparous women is associated with family history, obesity. Factors that could serve as screening for early identification of patients at risk for developing preeclampsia.

**Keywords:** Pregnancy. Hypertension. Gestational hypertension. Preeclampsia. Maternal Morbidity. Maternal mortality. Prevention.

## INTRODUÇÃO

Há estreita relação entre os índices de mortalidade materna e o desenvolvimento social, econômico e cultural de uma região. Quanto menor o grau de desenvolvimento, maior a participação das síndromes hipertensivas, hemorrágicas e infecciosas para o óbito materno<sup>1</sup>.

Em países desenvolvidos, essas causas diminuíram progressivamente, sendo substituídas por aquelas não relacionadas com a assistência pré-natal, ao parto e puerpério, isto é, de características mais complexas<sup>2</sup>.

No Brasil, a hipertensão arterial é a causa mais frequente de morte materna<sup>1,3</sup>, relatando Victora et al.<sup>4</sup> que a hipertensão arterial é responsável por 23% das mortes maternas diretas.

Na gestação, a hipertensão arterial pode se manifestar sob diferentes formas: hipertensão arterial crônica, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão arterial crônica<sup>5</sup>, sendo a pré-eclâmpsia (PE) pura ou sobreposta à hipertensão arterial crônica a principal responsável pelos altos índices de morbimortalidade materna e perinatal.

Mesmo com a melhora da assistência pré-natal, a frequência da PE não se alterou ao longo dos anos<sup>6</sup>. Apesar de ser considerada uma entidade nosológica antiga na história da medicina, seus principais critérios diagnósticos, a proteinúria e a hipertensão arterial, só foram identificados nos últimos dois séculos, a proteinúria em torno de 1840 e a hipertensão arterial nas primeiras décadas do século XX<sup>7</sup>.

Sua etiologia e patogenia ainda representam enigmas e desafios para todos os profissionais envolvidos com problemas de saúde materna e perinatal.

A PE é uma doença de origem placentária e que tem como mecanismo chave na sua fisiopatologia o endotélio materno. É específica da espécie humana e da gestação, não ocorrendo de forma espontânea em animais, o que dificulta a compreensão de sua fisiopatologia. Entre os argumentos a favor da origem placentária, destacam-se a ocorrência exclusiva durante a gravidez, o desaparecimento após a retirada da placenta, a ocorrência na ausência de embrião (gestação molar) e a ausência de conexão com o ambiente uterino, uma vez que pode ocorrer em casos de gravidez abdominal<sup>8,9</sup>.

Sabe-se que fatores genéticos como, a interação entre HLA-C paterno e linfócitos NK maternos, estão envolvidos no desenvolvimento da placentação deficiente<sup>10,11</sup>. Outros fatores imunológicos, como a falha do estabelecimento da reação inflamatória tipo 2 na implantação do embrião, também poderiam dificultar a invasão trofoblástica característica da gestação normal<sup>12</sup>. Alguns aspectos da doença parecem justificar que a teoria da má adaptação imunológica tem importante papel no desenvolvimento da PE. Assim, a doença é mais frequente em nulíparas<sup>13</sup>, em múltiparas quando há mudança de parceiro<sup>14</sup>, quando o tempo de coabitação sexual entre os parceiros é curto<sup>15,16</sup> e em gestações após inseminação artificial com sêmen heterólogo<sup>17,18</sup>.

Falam também a favor da causa genética a alta incidência de PE entre familiares, mostrando-se que a ocorrência da doença na mãe e/ou irmã parece exercer forte influência no aparecimento da mesma<sup>19</sup>. Mulheres provenientes de proles cujas gestações se complicaram por PE parecem ter maior risco de desenvolverem a doença em suas próprias gestações, sugerindo um padrão de herança genética<sup>20</sup>.

Existe associação de PE com um amplo espectro de anormalidades metabólicas, incluindo hipertensão arterial, resistência à insulina, diabetes, dislipidemias, estados de hipercoagulabilidade, comprometimento da função endotelial, aumento da intensidade da resposta inflamatória e perfis alterados de adipocitocinas<sup>21</sup>. A obesidade é importante fator de risco para PE, que aumenta de forma direta com o aumento do índice de massa corporal<sup>22,23,24</sup>.

A PE também propicia aumento do estresse oxidativo associado à circulação hiperdinâmica, dislipidemia com exacerbação do estresse oxidativo mediado por citocinas e interferência direta do estado hiperinsulinêmico no processo de placentação<sup>25</sup>.

Nos estados resistentes à insulina, níveis elevados promovem aumento da reabsorção renal de sódio, a consequente retenção de líquidos e aumento da atividade simpática do sistema nervoso, o que também contribui para a hipertensão<sup>21</sup>.

Nas últimas décadas, pesquisas vêm sendo desenvolvidas em busca de formas de predição e prevenção da PE, porém sem sucesso, provavelmente pela incapacidade de se entender os vários mecanismos fisiopatológicos implicados no desenvolvimento da doença, bem como os fatores de risco envolvidos<sup>26,27,28</sup>.

## JUSTIFICATIVA

As síndromes hipertensivas da gestação continuam sendo a principal causa de morte materna em países em desenvolvimento, ocupando também posição de destaque como causas de morbimortalidade materna nos países desenvolvidos<sup>1,2,3</sup>.

As condições socioeconômicas, a acessibilidade aos serviços de saúde, a qualidade do atendimento pré-natal, exemplificada pela identificação precoce dos fatores de risco e pelo diagnóstico da hipertensão arterial, são importantes fatores relacionados ao grau de comprometimento da doença.

Ainda hoje, o conhecimento dos fatores de risco envolvidos é controverso. Mesmo com a alta incidência da doença e da gravidade de suas complicações, o Brasil carece de estudos epidemiológicos que contribuam para a melhor compreensão do seu impacto na população. Por gerar altos custos econômicos, grande interferência na qualidade de vida e altas taxas de mortalidade, torna-se imperativo que se intensifiquem as pesquisas sobre este tema em nosso meio.

O presente estudo procurou identificar os fatores de risco e as complicações da PE/HG em uma população de primigestas usuárias do Sistema Único de Saúde do Distrito Federal.

## OBJETIVOS

Analisar uma população de primigestas que desenvolveu pré-eclâmpsia (PE) ou hipertensão gestacional (HG), identificando fatores de risco para a doença, bem como a ocorrência de complicações maternas e perinatais.

Propor políticas públicas, baseadas nos fatores de risco encontrados, com a finalidade de reduzir a morbimortalidade materna e perinatal.

## Sujeitos e Método

### *Desenho do estudo*

Foi realizado estudo tipo caso controle (1 caso estudo x 3 casos controle), em população constituída por primigestas com resolução da gestação no Hospital Regional da Ceilândia (DF), no período de novembro de 2009 a dezembro de 2010.

### *Seleção dos sujeitos*

Foram incluídas primigestas com diagnóstico de hipertensão decorrente da gestação (PE/HG) e seu grupo controle (primigestas normotensas), escolhido aleatoriamente (sorteio – 01 primigesta portadora de PE/HG para 03 primigestas normotensas – Previsão Mínima: 300/900). Foram excluídas as portadoras de nefropatias, doenças autoimunes, trombofilias, anemia falciforme, hipertensão arterial crônica, diabetes gestacional e/ou prévia à gestação e gemelaridade.

### *Conceitos<sup>5,29</sup>*

*Hipertensão arterial:* Valor de pressão arterial sistólica igual ou maior a 140mmHg e/ou pressão arterial diastólica igual ou maior que 90mmHg;

*Hipertensão gestacional:* Hipertensão arterial sem proteinúria, em mulheres previamente normotensas, a partir da 20ª semana de gestação;

*Pré-eclâmpsia:* Hipertensão arterial associada à proteinúria, em mulheres previamente normotensas, a partir da 20ª semana de gestação;

*Hipertensão arterial crônica sobreposta por pré-eclâmpsia:* Hipertensão arterial crônica associada à proteinúria, a partir da 20ª semana de gestação;

*Proteinúria:* 300mg ou mais de proteína em urina colhida durante 24 horas ou 1+ ou mais em amostra isolada avaliada através de fita específica.

*Eclâmpsia iminente:* Presença de sinais de comprometimento do sistema nervoso central (cefaleia frontal, obnubilação, torpor e/ou distúrbios de comportamento), distúrbios visuais (escotomas, fosfenas, embassamento visual ou amaurose), dor em região epigástrica ou no quadrante superior direito do abdômen.

*Eclâmpsia:* Manifestação de uma ou mais crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas e/ou coma, em gestante com hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia, na ausência de doenças neurológicas;

*Síndrome HELLP:* presença de hemólise, alteração de enzimas hepáticas e plaquetopenia, definidas por:

### **Hemólise**

- Esfregaço de sangue periférico com presença de esquizócitos
- Dosagem de bilirrubinas totais  $\geq 1,2$  mg/dL
- Desidrogenase láctica (HDL)  $\geq 600$  UI/L

### **Elevação de enzimas hepáticas**

- Aspartato aminotransferase sérica (AST ou TGO)  $\geq 70$  UI/L
- Desidrogenase láctica (LDH)  $\geq 600$  UI/L

Plaquetopenia: Contagem de plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$

***Pré-eclâmpsia Grave:*** definida pela presença de um ou mais dos seguintes critérios:

- Pressão arterial  $\geq 160/110$  mmHg, resistente à medicação e ao repouso
- Proteinúria de 2g ou mais em urina de 24horas ou  $\frac{3}{4}+$  mantidas
- Oligúria  $< 500$  ml em 24horas
- Distúrbios visuais e/ou cerebrais (eclâmpsia iminente)
- Eclâmpsia (crise convulsiva)
- Edema pulmonar ou cianose
- Dor epigástrica ou no quadrante superior direito do abdômen
- Disfunção hepática (aumento de transaminases e/ou desidrogenase láctica).
- Plaquetopenia (contagem de plaquetas inferior a  $100.000/\text{mm}^3$ )
- Restrição de crescimento fetal



### ***Variáveis***

#### ***a) Variáveis independentes***

Idade materna – estratificada em:

< 20 anos

≥ 20 e < 35 anos

≥ 35 anos.

- Raça – classificada em branca e não branca
- Peso materno – foi considerado o peso (Kg) pré-gravídico ou o anotado na 1ª. consulta de pré-natal.
- Altura materna – foi considerada a altura (m) anotada no cartão de pré-natal.
- Índice de massa corporal (Atalah)<sup>30</sup>: definido pela equação peso/altura<sup>2</sup> e classificado em:
  - <18,5 (Baixo peso)
  - 18,5 a 25 (normal)
  - 25 a 30 (sobrepeso)
  - > 30 (obesidade).

Idade gestacional – determinada pela data da última menstruação ou por ultrassom, desde que realizado com menos de 20 semanas.

#### ***b) Variáveis dependentes***

- Morbimortalidade materna
- Morbimortalidade perinatal

### ***Coleta de dados***

As informações das variáveis estudadas foram obtidas através de entrevista com a própria paciente e de anotações contidas na ficha de pré-natal e no prontuário médico hospitalar. Todos os dados foram registrados em protocolo (Anexo 1) e colocados em banco de dados (planilha SPSS 17.0) para posterior análise.

### ***Análise estatística***

A análise estatística, bem como a escolha pelos testes de comparação, foi executada respeitando-se os pressupostos determinados pelos resultados, características e

comportamento das variáveis do estudo. Para o estudo da associação entre as variáveis e o tipo de pressão arterial foi aplicado o teste qui-quadrado e quando este não foi adequado, usou-se o teste exato de Fisher. Nos casos em que foi necessária a comparação de variáveis com mais de duas categorias ajustou-se um modelo linear generalizado com erro binomial e aplicou-se um teste de comparação múltipla (LSMEANS test).

### ***Aspectos éticos***

Toda paciente assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, elaborado de acordo com o Item IV da Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ESCS/FEPECS com o número 314/2009 (Anexo 2).

## **RESULTADOS**

Entre 1264 primíparas que deram à luz no Hospital Regional da Ceilândia – DF, no período de novembro de 2009 a dezembro de 2010, 972 (76,9%) eram normotensas e 292 (23,1%) hipertensas e, dentre estas 64 (22%) foram classificadas como hipertensão gestacional (HG) e 228 (78%) como pré-eclâmpsia (PE).

As características sócio-demográficas da população estudada encontram-se na Tabela 1, verificando-se diferença significativa entre os grupos estudados apenas em relação à faixa etária, índice de massa corporal e grau de instrução. A faixa etária variou entre 13 e 43 anos, predominando no grupo de primigestas normais a faixa etária menor que 20 anos (40,6% x 31,2%) e no grupo de primigestas hipertensas a faixa etária acima de 35 anos (2,2 % x 5,8%). Ser adolescente representou fator de proteção contra PE/HG (OR=0,661; IC95% 0,500-0,874 p<0,004). No grupo de primigestas hipertensas houve maior porcentagem de sobrepeso (12,9% x 20,6%) e de obesidade (2,5% x 11,6%). O analfabetismo predominou no grupo de primigestas hipertensas (0,2% x 1,4%). As demais características analisadas (raça, ganho de peso, estado civil, profissão, renda familiar, uso de drogas ilícitas e tabagismo) foram semelhantes entre os grupos estudados.

Na Tabela 2 encontram-se as características obstétricas da população estudada. No grupo de primigestas hipertensas foi significativamente maior a porcentagem de uso do condon como método contraceptivo (16,7% x 22,6%), de gestações planejadas (41,8% x

49,7%), de antecedente familiar de hipertensão arterial crônica (mãe: 28,3% x 42,5%; pai: 16,5% x 72,9%), de antecedente familiar de PE (mãe: 11,1% x 15,4%; irmã: 7,3% x 11,6%) e de parto cesárea (22,1% x 46,2%). Ter antecedente familiar de hipertensão arterial crônica (OR=1,402; 95%IC 1,063 p< 0,017), de PE na gestação (mãe – OR=1,457; 95%IC 1,001-2,122 p<0,048 e irmã – OR=1,617; 95%IC 1,046-2,499 p<0,029) representou fator de risco para desenvolver PE/HG. Em relação ao valor da pressão arterial, 12,7% das primigestas hipertensas manifestaram hipertensão grave (PA≥ 160x110mmHg) e em relação à gravidade do quadro de HG/PE, 21,2% apresentaram um quadro grave.

**Tabela 1.** Características sócio-demográficas da população estudada.

| Características        |                  | Grupos          |      |                |      | p*     |
|------------------------|------------------|-----------------|------|----------------|------|--------|
|                        |                  | Normal (n: 972) |      | HG/PE (n: 292) |      |        |
|                        |                  | n               | %    | n              | %    |        |
| Idade materna (anos)   | < 20             | 395             | 40,6 | 91             | 31,2 | 0,0040 |
|                        | ≥ 20 e ≤ 35      | 556             | 57,2 | 184            | 63,0 |        |
|                        | > 35             | 21              | 2,2  | 17             | 5,8  | 0,0001 |
| Raça                   | Branca           | 345             | 35,5 | 95             | 32,5 | 0,3519 |
|                        | Não-branca       | 627             | 64,5 | 197            | 67,5 |        |
| IMC                    | < 18,5           | 110             | 11,3 | 24             | 8,2  | 0,0001 |
|                        | 18,5 – 25        | 713             | 73,3 | 174            | 59,6 |        |
|                        | 25 – 30          | 125             | 12,9 | 60             | 20,6 |        |
|                        | > 30             | 24              | 2,5  | 34             | 11,6 |        |
| Ganho peso (kg)        | ≤ 12             | 515             | 53,0 | 129            | 44,2 | 0,0830 |
|                        | > 12             | 457             | 47,0 | 163            | 55,8 |        |
| Estado civil           | Solteira         | 281             | 28,9 | 68             | 23,3 | 0,0595 |
|                        | União consensual | 691             | 71,1 | 224            | 76,7 |        |
| Profissão              | Do lar           | 673             | 69,2 | 185            | 63,4 | 0,0591 |
|                        | Trabalho fora    | 299             | 30,8 | 107            | 36,6 |        |
| Renda familiar (SM)    | ≤ 2SM            | 544             | 56,0 | 158            | 54,1 | 0,5754 |
|                        | > 2SM            | 428             | 44,0 | 134            | 45,9 |        |
| Grau de instrução      | Analfabeta       | 2               | 0,2  | 4              | 1,4  | 0,0123 |
|                        | Fundamental      | 562             | 57,8 | 159            | 54,4 |        |
|                        | Médio            | 384             | 39,5 | 115            | 39,4 |        |
|                        | Superior         | 24              | 2,5  | 14             | 4,8  |        |
| Uso de drogas ilícitas | Sim              | 38              | 3,9  | 10             | 3,4  | 0,704  |
|                        | Não              | 934             | 96,1 | 282            | 96,6 |        |
| Tabagismo              | Sim              | 71              | 7,3  | 22             | 7,5  | 0,890  |
|                        | Não              | 901             | 92,3 | 270            | 92,5 |        |

IMC: índice de massa corporal

SM: salário mínimo

\*p<0,05 (Qui-quadrado)

**Tabela 2.** Características obstétricas da população estudada.

| Características        |               | Grupos          |      |                |      | p*     |
|------------------------|---------------|-----------------|------|----------------|------|--------|
|                        |               | Normal (n: 972) |      | HG/PE (n: 292) |      |        |
|                        |               | n               | %    | n              | %    |        |
| Uso de contraceptivo   | Sim           | 378             | 38,9 | 120            | 41,1 | 0,4027 |
|                        | Não           | 594             | 61,1 | 172            | 58,9 |        |
| Uso de condon apenas** | Sim           | 139             | 16,7 | 57             | 22,6 | 0,0330 |
|                        | Não           | 692             | 83,3 | 195            | 77,4 |        |
| Gravidez planejada     | Sim           | 406             | 41,8 | 145            | 49,7 | 0,0171 |
|                        | Não           | 566             | 58,2 | 147            | 50,3 |        |
| Antecedente materno HA | Sim           | 275             | 28,3 | 124            | 42,5 | 0,0170 |
|                        | Não           | 697             | 71,7 | 168            | 57,5 |        |
| Antecedente paterno HA | Sim           | 160             | 16,5 | 213            | 72,9 | 0,0499 |
|                        | Não           | 812             | 83,5 | 79             | 27,1 |        |
| Antecedente materno PE | Sim           | 108             | 11,1 | 45             | 15,4 | 0,0480 |
|                        | Não           | 864             | 88,9 | 247            | 84,6 |        |
| Antecedente irmã PE    | Sim           | 71              | 7,3  | 34             | 11,6 | 0,0290 |
|                        | Não           | 901             | 92,7 | 258            | 88,4 |        |
| Pré-natal              | Sim           | 951             | 97,8 | 286            | 97,9 | 0,9128 |
|                        | Não           | 021             | 02,2 | 006            | 02,1 |        |
| IG início pré-natal    | 1º. trimestre | 402             | 41,4 | 125            | 42,8 | 0,9047 |
|                        | 2º. trimestre | 503             | 51,8 | 147            | 50,3 |        |
|                        | 3º. trimestre | 067             | 06,9 | 020            | 06,9 |        |
| No. Consultas          | < 6           | 271             | 27,9 | 082            | 28,1 | 0,9463 |
|                        | ≥ 6           | 701             | 72,1 | 210            | 71,9 |        |
| Valor da PA (mmHg)     | < 140x90      | 972             | 100  | ---            | ---  | ---    |
|                        | ≤ 160x110     | ---             | ---  | 255            | 87,3 |        |
|                        | ≥ 160x110     | ---             | ---  | 037            | 12,7 |        |
| PE grave               | Sim           | ---             | ---  | 062            | 21,2 | ---    |
|                        | Não           | ---             | ---  | 230            | 78,8 |        |
| Tipo parto             | Vaginal       | 757             | 77,9 | 157            | 53,8 | 0,0001 |
|                        | Cesárea       | 215             | 22,1 | 135            | 46,2 |        |

HA: hipertensão arterial / PA: pressão arterial / PE: pré-eclâmpsia / IG: idade gestacional

\*p&lt;0,05 (Qui-quadrado);

\*\*Pacientes que não usaram nenhum método X apenas Condom (831X252).

Quanto à evolução da gestação, o término pré-termo da gestação foi significativamente maior no grupo de primigestas hipertensas (10,2% x 20,6%) (Tabela 3).

Entre as complicações decorrentes da hipertensão arterial, estiveram presentes o descolamento prematuro de placenta (1,7%), a iminência de eclâmpsia (1,4%), a eclâmpsia (1%) e a síndrome HELLP (0,7%). A necessidade de internação em UTI foi baixa (0,3%) e não ocorreu morte materna (Tabela 3).

**Tabela 3.** Evolução e complicações maternas da gestação atual da população estudada.

| Características       |           |     | Grupos          |      |                |      |
|-----------------------|-----------|-----|-----------------|------|----------------|------|
|                       |           |     | Normal (n: 972) |      | HG/PE (n: 292) |      |
|                       |           |     | n               | %    | n              | %    |
| Evolução gestação     | Pré-termo |     | 99              | 10,2 | 60             | 20,6 |
|                       | Termo     |     | 857             | 88,2 | 230            | 78,7 |
|                       | Pós-termo |     | 16              | 1,6  | 2              | 0,70 |
| Complicações Maternas | DPP       | Sim | ---             | ---  | 5              | 1,7  |
|                       |           | Não | 972             | 100  | 287            | 98,3 |
|                       | EI        | Sim | ---             | ---  | 4              | 1,4  |
|                       |           | Não | 972             | 100  | 288            | 98,6 |
|                       | Eclâmpsia | Sim | ---             | ---  | 3              | 1,00 |
|                       |           | Não | 972             | 100  | 289            | 99,0 |
|                       | S. HELLP  | Sim | ---             | ---  | 2              | 0,70 |
|                       |           | Não | 972             | 100  | 290            | 99,3 |
|                       | EAP       | Sim | ---             | ---  | ---            | ---  |
|                       |           | Não | 972             | 100  | 292            | 100  |
|                       | UTI       | Sim | ---             | ---  | 1              | 0,30 |
|                       |           | Não | 972             | 100  | 291            | 99,7 |
|                       | MM        | Sim | ---             | ---  | ---            | ---  |
|                       |           | Não | 972             | 100  | 292            | 100  |

DPP: descolamento prematuro de placenta EI: iminência de eclâmpsia

S. HELLP: síndrome HELLP EAP: edema agudo de pulmão

UTI: internação em unidade de terapia intensiva MM: Morte materna

\*p&lt;0,05

Quando se analisaram os antecedentes familiares e pessoais de forma conjunta, somente a obesidade e a idade materna mostraram correlação estatística com o surgimento da HG/PE (Tabela 4). Para cada ano que se acrescenta à idade materna, há um incremento de 4% no fator de risco e para cada ponto que se acrescenta ao IMC, há um incremento de 11% ao risco de desenvolver HG/PE.

**Tabela 4.** Modelo de regressão logística múltipla condicional

|                         | <b>B</b> | <b>SE</b> | <b>Wald</b> | <b>Df</b> | <b>Sig</b> | <b>Exp (b)</b> | <b>Lower<br/>95%CI</b> | <b>UP<br/>95%CI</b> |
|-------------------------|----------|-----------|-------------|-----------|------------|----------------|------------------------|---------------------|
| Idade                   | 0,040    | 0,012     | 10,187      | 1         | 0,001      | 1,041          | 1,015                  | 1,066               |
| IMC pré-gravídico       | 0,110    | 0,018     | 39,040      | 1         | 0,001      | 1,146          | 1,078                  | 1,155               |
| Mãe hipertensa          | 0,139    | 0,152     | 0,831       | 1         | 0,362      | 1,149          | 0,852                  | 1,549               |
| Mãe com antecedente PE  | 0,399    | 0,203     | 3,856       | 1         | 0,050      | 1,491          | 1,001                  | 2,221               |
| Irmã com antecedente PE | 0,328    | 0,233     | 1,990       | 1         | 0,158      | 1,389          | 0,880                  | 2,191               |

Entre as características dos recém-nascidos (Tabela 5) destacam-se a maior porcentagem de peso menor que 2500g (10,9% x 23,3%) e de recém-nascidos pré-termo baixo peso (1,5% x 11,6%) no grupo de primigestas hipertensas, e a maior porcentagem de Apgar inferior a 7 no 1º. minuto (14,9% x 21,2%) e no 5º. minuto (1,9% x 4,8%) nesse mesmo grupo. Quanto à evolução do conceito, verificou-se maior porcentagem de óbito neonatal (0,1% x 1,7%) no grupo de primigestas hipertensas.

**Tabela 5.** Características e evolução dos recém-nascidos da população estudada.

| Características             |                 |     | Grupos          |      |                |        |        |
|-----------------------------|-----------------|-----|-----------------|------|----------------|--------|--------|
|                             |                 |     | Normal (n: 972) |      | HG/PE (n: 292) |        | p*     |
|                             |                 |     | n               | %    | n              | %      |        |
| Peso (g)                    | < 2.500         | 106 | 10,9            | 68   | 23,3           | 0,0001 |        |
|                             | ≥ 2500 e < 4000 | 846 | 87,0            | 214  | 73,3           |        |        |
|                             | ≥ 4.000         | 20  | 2,1             | 10   | 3,4            |        |        |
| Apgar 1º. Minuto            | < 7             | 145 | 14,9            | 62   | 21,2           | 0,0106 |        |
|                             | ≥ 7             | 827 | 85,1            | 230  | 78,8           |        |        |
| Apgar 5º. minuto            | < 7             | 18  | 1,9             | 14   | 4,8            | 0,0050 |        |
|                             | ≥               | 954 | 98,1            | 278  | 95,2           |        |        |
| Classificação Recém-nascido | PT-PIG          | 15  | 1,5             | 34   | 11,6           | 0,0144 |        |
|                             | PT-AIG          | 83  | 8,5             | 25   | 8,6            | 0,9798 |        |
|                             | PT-GIG          | 1   | 0,10            | 1    | 0,30           | 0,7633 |        |
|                             | T-PIG           | 130 | 13,4            | 42   | 14,4           | 0,8381 |        |
|                             | T-AIG           | 690 | 71,0            | 172  | 58,9           | 0,0740 |        |
|                             | T-GIG           | 37  | 3,8             | 16   | 5,5            | 0,5702 |        |
|                             | PósT-PIG        | 2   | 0,20            | 1    | 0,30           | 0,8882 |        |
|                             | PósT-AIG        | 12  | 1,2             | 1    | 0,30           | 0,4953 |        |
|                             | PósT-GIG        | 2   | 0,20            | 0    | 0,00           | 0,9996 |        |
| Óbito                       | Fetal           | Sim | 28              | 2,9  | 15             | 5,1    | 0,0622 |
|                             |                 | Não | 944             | 97,1 | 277            | 94,9   |        |
|                             | Neonatal        | Sim | 1               | 0,1  | 5              | 1,7    | 0,0005 |
|                             |                 | Não | 971             | 99,9 | 287            | 98,3   |        |

\*p&lt;0,05 (qui-quadrado)

## DISCUSSÃO

Considerando-se os desfechos desfavoráveis maternos e perinatais decorrentes da PE/HG, a literatura procura incessantemente encontrar marcadores de risco para o desenvolvimento da doença.

Para ser eficaz, um teste de rastreio deve ser suficientemente sensível e específico e apresentar um valor preditivo positivo alto. Nesse sentido, vários marcadores promissores (físicos, biológicos, bioquímicos) foram descritos, isoladamente ou em combinação, porém, em sua maioria, resultam de estudos com pequena casuística em populações selecionadas<sup>26,28,31</sup>.

Analisando-se o custo-benefício desses marcadores, quando aplicados a nível populacional, principalmente em países em desenvolvimento onde a PE tem maior incidência e taxas de complicações, a identificação de marcadores clínicos torna-se fundamental. A história clínica consegue identificar 30% das mulheres que desenvolverão PE<sup>26,28</sup>, sendo considerados fatores importantes a nuliparidade, história familiar, obesidade, diabetes pré-gestacional, PE em gestação prévia e hipertensão arterial crônica<sup>31,32</sup>.

No presente estudo, direcionado para uma população de primigestas e de baixa condição socioeconômica e cultural, procurou-se identificar fatores referentes aos hábitos de vida, às características socioeconômicas, culturais e familiares que pudessem estar relacionados à ocorrência de PE/HG.

A literatura mostra que os fatores de risco para PE/HG são essencialmente biológicos, principalmente quando se avalia apenas os casos leves<sup>33</sup>. Nosso estudo corrobora com tais achados, indicando correlação com idade acima de 35 anos, antecedentes familiares de PE e obesidade.

Ter idade acima de 35 anos na primeira gestação determinou maior porcentagem de ocorrência de PE/HG, o que está em acordo com a literatura<sup>33</sup>.

De acordo com a literatura, hipertensão arterial crônica<sup>34</sup> e obesidade<sup>22,23</sup> são importantes fatores de risco independentes para a ocorrência das síndromes hipertensivas. Nessa população a obesidade mostrou forte correlação com o desenvolvimento da PE/HG (OR=2,643; 95%IC 1,957-3,568 p<0,001). Verificou-se que mães previamente obesas foram quase três vezes mais susceptíveis a desenvolver PE/HG do que mulheres com um índice de massa corporal normal. Esses dados confirmam os achados da literatura que mostram correlação positiva entre IMC pré-gestacional materno elevado e ganho ponderal acima do esperado com aumento na incidência das síndromes hipertensivas<sup>22,35</sup>. Nossos achados fornecem informações importantes para os profissionais de saúde que cuidam e aconselham pacientes obesas sobre o ganho de peso exagerado e o risco de desenvolverem de PE/HG, especialmente à luz da crescente tendência para a obesidade na população em geral, independentemente do status sócio econômico.

Em primigestas cujas mães tinham antecedente de hipertensão arterial crônica (OR=1,40; IC95% 1,06 -1,85 p<0,005) ou de PE em suas gestações (OR=1,45; IC95% 0,99 - 2,11 p<0,005) o risco de desenvolver PE/HG foi significativamente maior que no grupo controle. Esse achado também foi significativamente maior em primigestas com irmã com história de PE (OR 1,61; IC 95% 1,04- 2,50 p<0,005). Esses dados podem colaborar na identificação de nulíparas quanto ao risco de desenvolverem a doença na primeira gestação<sup>19</sup>.



Na população do presente estudo, fatores não biológicos também contribuíram para o desenvolvimento de PE/HG, como o uso de condon, o baixo grau de instrução e a gravidez não planejada.

Os primeiros trabalhos indicando que a exposição repetida ao sêmen paterno seria fator de redução da PE surgiram em 1977<sup>36</sup>. Em 1994, um estudo retrospectivo que relacionava o tempo de coabitação sexual e a incidência de PE/HG mostrou que a duração desse tempo antes da concepção era inversamente proporcional à incidência de PE<sup>37</sup>. Apesar de vários estudos retrospectivos terem corroborado tais achados<sup>14,15,38</sup>, um estudo prospectivo em mulheres múltiparas não encontrou essa associação<sup>39</sup>. Portanto, permanece incerta se essa associação realmente existe e se estaria relacionada com a PE.

Baixo grau de instrução, isto é, ser analfabeta, esteve relacionado à maior porcentagem de PE/HG. Essa é uma doença que contribui fortemente com as altas taxas de morbimortalidade materna e perinatal, para as quais países sub ou em desenvolvimento são os principais responsáveis<sup>40</sup>. Entretanto, no presente estudo, outros fatores relacionados ao grau de desenvolvimento de uma população, como baixa renda familiar, raça e falta de assistência pré-natal não contribuíram para o desenvolvimento de PE/HG. Isso pode refletir a complexidade da contribuição do nível socioeconômico e cultural sobre as taxas de PE.

Grupos étnicos em condições de risco, principalmente a raça negra, são descritos como de alto risco para o desenvolvimento de PE/HG<sup>41,42</sup>. No presente estudo, não houve associação estatisticamente significativa entre afro-descendentes e a doença.

Na presente casuística observou-se que pouco mais da metade das primigestas tinha rendimento familiar mensal de até dois salários mínimos. Porém, não houve diferença significativa entre primigestas que não desenvolveram PE/HG (56%) e as que desenvolveram a doença (54,1%). Segundo a literatura, vários indicadores de privação social como emprego precário ou sua ausência, rendimento abaixo do limiar de pobreza, moradia precária e isolamento social estão associados com alto risco de PE/HG e suas complicações<sup>32,41</sup>.

No presente estudo, não houve diferença entre os grupos quanto ao número de consultas pré-natais registradas nos prontuários. A maioria das primigestas normais (72,1%) e das primigestas hipertensas (71,9%) realizou seis ou mais consultas, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde (Portarias nº 569 e 570). Apesar de a maioria das gestantes ter realizado mais de seis consultas, as primigestas hipertensas apresentaram complicações decorrentes da hipertensão arterial, indicando que além da quantidade, a qualidade das consultas pré-natais é fundamental na identificação dos fatores de risco e diagnóstico precoce da PE/HG.

Primigestas que desenvolveram PE/HG tiveram maior porcentagem de resolução da gestação por cesárea e de recém-nascidos prematuros, o que está em acordo com a literatura<sup>32</sup>. O achado de complicações graves, apenas no grupo de primigestas hipertensas, justifica essas taxas, uma vez que o índice de cesárea foi o dobro, quando comparada ao grupo de primigestas normais, no qual essa taxa se aproxima da recomendada pela OMS.

Complicações como descolamento prematuro de placenta, iminência de eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP e edema agudo de pulmão são indicações de resolução da gestação, principalmente se a idade gestacional for de pelo menos 34 semanas. A ausência de morte materna pode, em parte, ser explicada por esse tipo de conduta.

As diferentes teorias que procuram explicar a fisiopatologia da pré-eclâmpsia convergem para um mesmo ponto ou seja, a complexidade da doença. Essa complexidade impede que um único teste ou fator seja capaz de predizer de forma adequada qual seria a paciente de risco para desenvolver PE. Essa limitação pode ser superada pela combinação de dois ou mais testes, cada um refletindo um caminho fisiopatológico diferente, similar ao que é feito no rastreio das aneuploidias. Nas últimas duas décadas, muitos estudos têm combinado os marcadores bioquímicos com o Doppler das artérias uterinas no primeiro trimestre e a identificação precoce dos fatores de risco<sup>26,27,28,31,33</sup>.

Estudos epidemiológicos permitem a percepção da multiplicidade de mecanismos patogênicos envolvidos na PE, o que explica a existência de formas distintas e graus variados de gravidade observados durante a síndrome. A PE com determinismo genético é mais precoce e grave, enquanto a PE tardia está associada a fatores de risco maternos<sup>26</sup>. Assim, a associação de marcadores físicos, biológicos, bioquímicos e clínicos pode aprimorar o grau de confiabilidade em se predizer quais mulheres terão risco de desenvolver a doença. Para populações de baixo nível socioeconômico e cultural, os fatores clínicos associados a algum marcador eficaz traria grande contribuição na prevenção e redução dos desfechos negativos da PE.

Na interpretação de nossos resultados algumas, limitações devem ser consideradas, como falha do questionário em identificar adequadamente fatores de risco, respostas não confiáveis e dados incorretos obtidos dos cartões de pré-natal.

Na prática clínica, a identificação de fatores de risco como obesidade, resistência aumentada à insulina, hipertensão arterial crônica, doenças auto imunes, história familiar e padrão socioeconômico cultural continuam sendo importantes, pois representam, na maioria dos casos, a única forma disponível para rastreamento destas pacientes.

## CONCLUSÕES

Considerando a população de primigestas do presente estudo, os resultados obtidos permitem concluir que:

- Na população de primigestas que desenvolveu hipertensão arterial durante a gestação (PE/HG), identificaram-se como fatores de risco socioeconômicos e culturais para a doença ter idade acima de 35 anos, sobrepeso ou obesidade ( $IMC \geq 25$ ), ganho de peso elevado durante a gestação e menor grau de instrução. Como fator de risco obstétrico, usar condon como método contraceptivo, não planejar a gestação, ter antecedente familiar (mãe e pai) de hipertensão arterial crônica e ter história familiar gestacional (mãe e irmã) de pré-eclâmpsia.

- Na população de primigestas que desenvolveu hipertensão arterial durante a gestação (PE/HG), as taxas de complicações maternas foram maiores (cesárea) ou exclusivas (descolamento prematuro de placenta, iminência de eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP e necessidade de UTI).

- Na população de primigestas, que desenvolveu hipertensão arterial durante a gestação (PE/HG), houve maior taxa de prematuridade, de pré-terms com peso inferior para a idade gestacional, de índices de Apgar inferior a 7 (1º. e 5º. minutos) e de óbito neonatal precoce.

## CONSIDERAÇÕES

Considerando a população estudada, identificaram-se fatores de risco que podem ser entendidos como rastreamento positivo para o desenvolvimento das Síndromes Hipertensivas Gestacionais (PE/HG). Portanto, essas primigestas devem ter assistência pré-natal diferenciada (nível secundário ou terciário de atenção à saúde), onde tenham acesso com facilidade a exames específicos e internação hospitalar.

Ao mesmo tempo, esses fatores de risco norteiam ações públicas de saúde, no período pré-concepcional, em relação ao controle do ganho de peso e ao planejamento da gestação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boyaciyen K, Ferrigno MPA, Pereira VCE, Barbosa SA, Pazero LC. Mortalidade materna na cidade de São Paulo de 1993 a 1995. *Rev. Brás. Ginecol.Obstet*1998; 20:13-18.
2. Wildman K, Bouvier-Colle MH. The MOMS group: Maternal mortality as an indicator of obstetric care in Europe. *BJOG* 2004; 111(2):164-69.
3. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367:1066–74.
4. Victora CG, Aquino EML, Leal MC, Monteiro CA, Barros FC, Szwarcwald CL. Saúde de mães e crianças no Brasil: progressos e desafios. *www.the lancet.com*. Publicado online em 9 de maio de 2011 DOI:10.1016/S0140-6736(11)60138-4.
5. 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.
6. Irgens LM. Commentary: On the clinical prediction of preeclampsia and its enigmatic aetiology. *International Journal of Epidemiology* 2007; 36:420–21.
7. Bell MJ. A Historical Overview of Preeclampsia-Eclampsia. *JOGNN* 2010; 39: 510-18.
8. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Pathophysiology of Preeclampsia. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* 2008; 37:16-23.
9. Piering WF, Garancis JG, Becker CG. Preeclampsia related to a functioning extrauterine placenta. report of a case and 25-year follow-up. *Am J Kidney Dis* 1993; 21(3):310-3.
10. Saftlas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic Determinants of Preeclampsia and Related Pregnancy Disorders A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2005; 106:162–72.
11. Yagel S. The developmental role of natural killer cells at the fetal-maternal interface. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2009; 1016:344-50.
12. Redman CWG, Sargent IL. Immunology of Preeclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology* 2010; 63:534–43.

13. Conde- Agudelo A, Belizán JM, Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Crosssectional study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 192:342-9.
14. Saftlas AF, Levine RJ, Klebanoff MA, Martz KL, Ewell MG, Morris CD, Sibai BM. Abortion, Changed Paternity, and Risk of Preeclampsia in Nulliparous Women. *Am. J. Epidemiol* 2003; 157:1108-14.
15. Einarsson JL, Haghepykar HS, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1241-3.
16. Khoa EM, McCowan LME, North RA, Roberts CT, Chana E, Black MA, Taylor RS, Dekker GA. On behalf of the SCOPE Consortium. Duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. *Journal of Reproductive Immunology* 2009; 82:66-73.
17. Kyrou D, Kolibianakis EM, Devroey P: Human Musavi Fatemi. Is the use of donor sperm associated with a higher incidence of preeclampsia in women who achieve pregnancy after intrauterine insemination? *Fertility and Sterility* 2010; 93:1124-27.
18. Klatsky PC, Delaney SS, Caughey AB, Tran ND, Schattman GL, Rosenwaks Z. The Role of Embryonic Origin in Preeclampsia. A Comparison of Autologous In Vitro Fertilization and Ovum Donor Pregnancies. *Obstetrics & Gynecology* 2010; 116:1387-92.
19. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: Family history as a predictor of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 193:965-72.
20. Sheppard SJ, Khalil RA. Risk Factors and Mediators of the Vascular Dysfunction Associated with Hypertension in Pregnancy. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets* 2010; 10:33-52.
21. Callaway LK, Michael C, McIntyre D. Obesity and the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 2009; 28: 473-93.
22. Fortner RT, Pekow P, Solomon CG, Markenson G, Chasan-Taber L. Prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and risk of hypertensive pregnancy among Latina women. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:167.e1-167.e7.

23. Mbah A, Kornosky J, Kristensen S, August E, Alio A, Marty P, Belogolovkin V, Bruder K, Salihu H. Super-obesity and risk for early and late preeclampsia. *BJOG* 2010; 117:997–1004.
24. Gaillarda R, Steegersd EAP, Hofmanb A, Jaddoea VWV. Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. The Generation R Study. *Journal of Hypertension* 2011; 29:000–000.
25. Huppertz B. Placental Origins of Preeclampsia: Challenging the Current Hypothesis. *Hypertension* 2008; 51:970–75.
26. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late preeclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31:66–74.
27. Scazzocchio E, Figuerasa F. Contemporary prediction of preeclampsia. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2011; 23:65–71.
28. Poon LCY, Akolekar R, Lachmann R, Beta J, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35:662–70.
29. National High Blood Pressure Education Program working group report on high blood pressure in pregnancy. Consensus report: high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(5 Pt 1):1691–712.
30. Cadernos de Atenção Básica - *Obesidade*, nº 12 Série A. Normas e Manuais Técnicos. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica - Ministério da Saúde – Brasil. 2006.
31. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. Predicting the risk of preeclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free  $\beta$ -hCG. *Prenat Diagn* 2010; 30:1138–42.
32. Barton JR, Sibai BM. Prediction and Prevention of Recurrent Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2008; 112:359–72.

33. Audibert F, Boucoiran I, An N. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:383.e1-8.
34. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse Perinatal Outcomes and Risk Factors for Preeclampsia in Women With Chronic Hypertension. A Prospective Study. *Hypertension* 2008; 51:1002-09.
35. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:255.e1-7.
36. Marti JJ, Hermann U. Immunogestosis: a new etiologic concept of essential EPH gestosis, with special consideration of the primigravid patient. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128:489-93.
37. Robillard PY, Hulse TC, Perianin J, Janky E, Miri EH, Papiernik E. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994; 344:973-5.
38. Dekker G, Robillard PY. Preeclampsia: is the immune maladaptation hypothesis still standing? An epidemiological update. *Journal of Reproductive Immunology* 2007; 76: 8-16.
39. Ness RB, Markovic N, Harger G. Barrier methods, length of preconception intercourse, and preeclampsia. *Hypertension Pregnancy* 2004; 23:227-35.
40. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:547-53.
41. Haeltermann E, Qvista R, Barlow P, Alexandera S. Social deprivation and poor access to care as risk factors for severe preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2003; 111:25-32.
42. Bryant AS, Worjloh A, Caughey AB, Washington AE. Racial/ethnic disparities in obstetric outcomes and care: prevalence and determinants. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2009; 198:335-43.

## ANEXO



## Anexo 1 – QUESTIONÁRIO

Hospital Regional Ceilândia Ano \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Dt.Nasc. \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Raça: \_\_\_\_\_ Profissão \_\_\_\_\_ Procedência: \_\_\_\_\_ RMF: \_\_\_\_\_

Instrução: analfabeta ( ) FI ( ) FC ( ) MI ( ) MC ( ) SI ( ) SC ( )

Trabalha: S ( ) N ( )

Estado civil: casada ( ) união consensual ( ) solteira ( ) Viúva ( )

Mantém relações sexuais com o pai da criança há quanto tempo? \_\_\_\_\_ meses.

Frequência de relações sexuais com o pai da criança? \_\_\_\_\_/semana.

Reside: companheiro ( ) pais ( ) outra ( \_\_\_\_\_ )

Antecedentes familiares: hipertensão – S ( ) N ( ) quem: \_\_\_\_\_

Mãe c/ hipert. na gravidez – S ( ) N ( ) NS ( ) Irmã c/ hipert. na gravidez – S ( ) N ( ) NS ( )

Ant. Pessoais: Tabagismo – S ( ) N ( ) \_\_\_\_cig./dia - Alcoolismo – S ( ) N ( )

Drogas ilícitas: S ( ) N ( ) ?

Hipert. Arterial S ( ) N ( ) Outras patologias; S ( ) N ( ) Qual(s) \_\_\_\_\_

Usava método anticoncepcional: S ( ) N ( ) qual \_\_\_\_\_

Gravidez planejada: S ( ) N ( ) // Antecedentes obstétricos: G \_\_\_\_\_ P \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_

Pré-natal – S ( ) N ( ) // Início do Pré Natal: \_\_\_\_\_ sem. \_\_\_\_\_ dias. // Nº consultas \_\_\_\_\_

Altura: \_\_\_\_\_ cm Peso: pré-gravídico \_\_\_\_\_ atual \_\_\_\_\_

Ganho de peso: \_\_\_\_\_ IMC: pré-gravídico \_\_\_\_\_ atual \_\_\_\_\_

Na internação: PA sistólica \_\_\_\_\_ mmHg PA diastólica \_\_\_\_\_ mmHg

Tipo de hipertensão: Pré-eclâmpsia ( ) Hipertensão gestacional ( ) HAC + PE ( )

Evolução gestação atual: prematuro ( ) termo ( ) natimorto ( ) malformado ( )

Complicações gestação atual: DPP ( ) Iminência de Eclampsia ( ) eclampsia ( ) Síndrome HELLP ( )

Edema agudo pulmão ( ) Crise hipertensiva ( ) Internação em UTI ( )

Morte Materna ( ) Outra \_\_\_\_\_

Data do parto: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade gestação DUM/US: \_\_\_\_\_ sem \_\_\_\_\_ dias

Tipo parto: vaginal: espontâneo ( ) induzido ( ) // Cesárea ( )

Indicação resolução gestação: Materna ( ) Fetal ( )

Indicação cesárea: \_\_\_\_\_

Recém-nascido:

Nativo ( )

Apgar: 1º. Min. \_\_\_\_\_ 5º. Min. \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_

Classificação: T-AIG ( ) T-PIG ( ) T-GIG ( ) >37 semanas

PT-AIG ( ) PT-PIG ( ) PT-GIG ( ) >36 semanas < 37 semanas

P-AIG ( ) P-PIG ( ) P-GIG ( ) < 36 semanas.

Natimorto ( )

Classificação: T-AIG ( ) T-PIG ( ) T-GIG ( ) >37 semanas

PT-AIG ( ) PT-PIG ( ) PT-GIG ( ) >36 semanas < 37 semanas

P-AIG ( ) P-PIG ( ) P-GIG ( ) < 36 semanas.

Peso: \_\_\_\_\_

## Anexo 2 - Aprovação do projeto de Comitê de Ética em Pesquisa



**GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL**  
**SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE**  
**Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde**



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/SES-DF**

**PARECER Nº /2009**



**PROTOCOLO Nº DO PROJETO:** 314/09 – Pré- eclâmpsia – Estudo caso controle – Identificação epidemiológica e de complicações como subsídios para proposta de políticas públicas para a redução da morbimortalidade materna

**Instituição Pesquisada:** Secretaria de Saúde do Distrito Federal/SES-DF.

**Área Temática Especial:** Grupo III (não pertencente à área temática especial), Ciências da Saúde.

**Validade do Parecer:** 05/11/2011

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 010 de novembro de 2009.

Atenciosamente.

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes  
 Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF  
 Coordenadora

Ângela Maria/CEP/SES-DF

---

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES  
 Comitê de Ética em Pesquisa  
 Fone: 325-4955 - Fone/Fax: 325-0119 - e-mail: cepasesdf@saude.df.gov.br  
 SMHN - Q 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP: 70.710-904

## Anexo 3 - Aprovação do projeto de Comitê de Ética em Pesquisa



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde





**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/SES-DF**

Carta Nº 326/09 - CEP/SES. Brasília, 10 de novembro de 2009.

Ilmo (a) Senhor(a)  
Diretor(a) Do: HRC/SES-DF

**Assunto: aprovação projeto de pesquisa – 314/09 - CEP/SES/DF**

Senhor(a) Diretor(a),

Participamos a V. Sa. que o projeto **Pré- eclâmpsia – Estudo caso controle – Identificação epidemiológica e de complicações como subsídios para proposta de políticas públicas para a redução da morbimortalidade materna**, em conformidade com a Resolução 196/96 Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde - CNS/MS e suas complementares.

Data da aprovação: 05/11/09.  
Período da pesquisa: 11/2009 A 10/2011

Pesquisador responsável : VALTER TOLEDO - 32458070

Os dados serão coletados no (a) DAE/SES-DF o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, incisos IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto.

Ressaltamos que a conduta do pesquisador, assim como o seu acesso à Unidade de Saúde deve seguir as normas e os procedimentos preconizados pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. O pesquisador deve se apresentar ao Diretor da Unidade de Saúde para os procedimentos administrativos necessários.

Atenciosamente.

**Maria Rita Carvalho Garbi Novaes**  
 Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF  
 Coordenadora

Ângela Maria /CEP/SES/DF

---

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES  
 Comitê de Ética em Pesquisa  
 Fone: 325-4955 - Fone/Fax: 326-0119 - e-mail: cepesdf@saude.df.gov.br



## Anexo 3 - Protocolo de alteração do Comitê de Ética em Pesquisa

## AO CEP/SES/DF

PESQUISA / TÍTULO: **Pré Eclampsia – Estudo Caso Controle – Identificação Epidemiológica e de Complicações como Subsídios para proposta de Políticas Públicas para a Redução da Morbimortalidade Materna.**

PROTOCOLO DO CEP: **314/2009 CEP/SES/DF**

Encaminhamos para conhecimento desse Comitê de Ética em Pesquisa a seguinte alteração no Título acima mencionado para **"Síndromes Hipertensivas Gestacionais: identificação de fatores de risco e de complicações como subsídio para proposta de políticas públicas para a redução da morbimortalidade materna.**

Alteração proposta unicamente para publicação. Ressalte-se que não houve nenhuma alteração na proposta inicial da pesquisa, permanecendo os mesmos objetivos iniciais e metodologia.

Aguardando manifestação desse Comitê quanto à apreciação e aprovação.

Brasília, 28 / Junho / 2011

Pesquisador: Dr. Walter Toledo Amaral (SES/ESCS/FEPECS) *Walter*  
Coorientadora: Dra. Sulani Silva de Souza (SES/ESCS/FEPECS)  
Orientador: Dr. José Carlos Peraçoli (UNESP-BOTUCATU).

*Nome do Pesquisador/Orientador responsável*

*Recebida a carta administrativa  
em, 28/06/2011*



AMS/CEP/SES-DF